

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und
Gastroenterologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Präattentive und bewußte Verarbeitung rektaler Stimuli
bei Gesunden und bei Reizdarmpatienten – eine fMRI-Studie

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité
- Universitätsmedizin Berlin

von
Dominik Bach
aus Bonn

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Hubert Mönnikes
2. Prof. Dr. med. Erich Seifritz
3. Prof. Dr. med. Thomas Frieling

Datum der Promotion: 1. Juli 2005

Abstract:

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional bowel disease with a prevalence of 10.000 - 20.000/100.000 across cultures. So far, no single physiological or psychological reason has been identified. Nevertheless, reduced rectal pain thresholds represent a sensitive and specific marker. Alterations in cerebral viscerosensory and nociceptive representation have been addressed using neuroimaging studies. Processing of stimuli below conscious perception level seems to differ from consciously perceived stimuli. Thus, we examined sub- and supraliminal rectal perception in 8 patients with IBS and 8 healthy matched control subjects. Perception thresholds were assessed by a tracking paradigm. In an functional magnetic resonance imaging (fMRI) study using a block design, stimuli below, above, or around the subjective perception threshold were presented in pseudo-randomized order. At supraliminal stimulation in healthy controls, results of previous studies were replicated and confirmed a spinothalamic and a vagal pathway of visceral sensory perception and suggested processing in amygdala and hippocampus. At subliminal stimulation in healthy controls, previous results were also replicated showing similar processing in single subject analysis. Results of a group analysis yielded only activity in areas not activated at supraliminal stimulation. IBS patients showed less pronounced activity during subliminal stimulation and much more pronounced activity at liminal stimulation. At supraliminal stimulation, different areas showed active in both groups. In particular, the amygdala-hippocampus complex was more active in patients. Results at liminal and supraliminal stimulation can be interpreted as enhanced attention to around-threshold rectal stimuli and more pronounced emotional processing of consciously perceived stimuli. Results at subliminal stimulation can be understood as weaker activity of perception-suppressing pathways or as methodological artifact.

Keywords:

irritable bowel syndrome, IBS, rectal perception, subliminal, preattentive processing, fMRI, BOLD

Abstract:

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine funktionale Darmerkrankung mit einer Prävalenz von 10.000 – 20.000/100.000 in verschiedenen Kulturen. Keine einzelne physiologische oder psychologische Ursache konnte bisher isoliert werden. Ein sensibler und spezifischer Marker

sind herabgesetzte rektale Schmerzschwellen. Veränderungen der cerebralen viszerosensorischen und nozizeptiven Repräsentation sind mit Neuroimaging-Studien untersucht worden. Die Verarbeitung von Reizen unterhalb der Wahrnehmungsschwelle scheint sich von der Verarbeitung bewusster Reize zu unterscheiden. Wir untersuchten daher sub- und supraliminale rektale Wahrnehmung von 8 RDS-Patienten und 8 parallelisierten gesunden Kontrollprobanden. Die Reizschwelle wurde mit Hilfe eines Tracking-Paradigmas bestimmt. In einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)-Studie wurden Reize unter, über und in der Nähe der Wahrnehmungsschwelle in einem pseudorandomisierten Blockdesign präsentiert. Bei supraliminaler Stimulation gesunder Probanden konnten der bekannte spinothalamische und vagale Pfad repliziert werden. Bei subliminaler Stimulation zeigte sich in einer Einzelauswertung eine ähnliche Verarbeitung, damit konnten die Vorergebnisse hier ebenfalls repliziert werden. In der Gruppenauswertung fand sich Aktivierung nur in Arealen, die bei supraliminaler Stimulation nicht aktiv waren. RDS-Patienten zeigten weniger Aktivität bei subliminaler und mehr bei liminaler Stimulation. Bei supraliminaler Stimulation zeigten sich unterschiedliche aktivierte Areale. Insbesondere war der Amygdala-Hippocampus-Komplex bei Patienten stärker aktiviert. Die Ergebnisse bei supraliminaler und liminaler Stimulation können als verstärkte Aufmerksamkeit auf eben wahrnehmbare Darmreize und als verstärkte emotionale Verarbeitung interpretiert werden. Bei der subliminalen Stimulation kann man schwächere Aktivität schmerzunterdrückender Netze annehmen oder von einem methodischen Artefakt ausgehen.

Schlagworte:

Reizdarmsyndrom, RDS, rektale Wahrnehmung, subliminal, vorbewusste Wahrnehmung, fMRT, BOLD

1	Fragestellung	1
2	Einleitung	2
2.1	Reizdarmsyndrom	2
2.2	rektale Hypersensitivität	3
2.3	Neuroimaging rektaler Perzeption	5
2.4	Vergleich von Gesunden und Reizdarmpatienten	10
2.5	Auswahl der Areale	12
2.6	Stimulusauswahl	13
2.7	Herleitung der Hypothesen	14
3	Methoden	16
3.1	Überblick über den Untersuchungsplan	16
3.2	Probanden	17
3.2.1	Anwerbung	17
3.2.2	Ein- und Ausschlußkriterien	17
3.2.3	Stichprobenzusammensetzung	18
3.2.4	Stichprobenmerkmale	18
3.3	Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen und rektale Stimulation	19
3.3.1	Vorüberlegungen	19
3.3.2	Durchführung	20
3.4	funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	23
3.4.1	Überblick über die Magnetresonanztomographie	23
3.4.2	BOLD-Technik	24
3.4.3	Datenaquisition	26
3.4.4	Datenanalyse	29
3.4.5	Regions of Interest	36
4	Ergebnisse	39

4.3 sekundärer somatosensorischer Cortex (S2, Operculum parietale, BA43 und z.T. BA40)	47
4.4 Insula (antIn und postIn)	47
4.5 anteriores Cingulum (BA24, antCG und amCG)	51
4.6 Frontale Areale: BA 10, BA11, BA46	54
4.7 Parietalcortex: BA7	60
4.8 subcorticale temporale Areale: Amygdala und Hippocampus	61
4.9 Gruppenunterschiede	62
5 Diskussion	65
5.1 Hypothesenbezogene Zusammenfassung und Diskussion der Hauptergebnisse	65
5.1.1 Repräsentation supraliminaler Stimuli bei Gesunden	65
5.1.2 Repräsentation subliminaler Stimuli bei Gesunden	66
5.1.3 Repräsentation der Stimuli bei Patienten	68
5.1.4 Vergleich von Gesunden und IBS-Patienten	70
5.2 Methodische Überlegungen	73
6 Zusammenfassung	75
7 Literatur	77
8 Curriculum Vitae	90

1 FRAGESTELLUNG

Das Reizdarmsyndrom ist als Symptomkomplex schon lange bekannt und wird seit Jahrzehnten als diagnostische Entität gebraucht. Die Pathogenese der Erkrankung liegt jedoch noch weitgehend im Dunkeln. Handelt es sich um eine Störung der Motilität oder der Sensorik? Ist eine Fehlfunktion des Darmnervensystems ursächlich oder liegt die Veränderung im Zentralnervensystem?

Eine erhöhte Empfindlichkeit der Darmschleimhaut gegenüber mechanischen Reizen wird bei vielen Patienten gefunden und ist als Diagnosekriterium diskutiert worden. Um die Ätiologie dieser viszerale Hypersensitivität zu beleuchten, sind die Verfahren der funktionellen Bildgebung ein wichtiger Schritt, bei dem die zentrale Repräsentation viszeraler Reize zwischen Gesunden und Reizdarmpatienten verglichen werden kann. Jedoch gibt es keine auch nur annähernd vollständige Überblicksarbeit, so daß hier zunächst eine ausführliche Übersicht gegeben wird.

Die meisten Arbeiten postulieren eine Beteiligung emotionaler Vorgänge, beschränken sich jedoch auf die Betrachtung corticaler Strukturen (z.B. anteriores Cingulum und Präfrontalcortex) und untersuchen keine subcorticalen Strukturen, die typischerweise am emotionalen Erleben beteiligt sind (z.B. Amygdala oder Hippocampus).

Außerdem haben die bisher verwendeten rektalen Stimuli einen großen Nachteil: bis auf eine Studie an gesunden Probanden werden ausschließlich Stimuli im deutlich wahrnehmbaren oder schmerzhaften Bereich verwendet. Typische Darmaktivität führt aber in der Regel nicht zu wahrnehmbarer Stimulation. Es gibt Hinweise, daß nicht wahrnehmbare Stimuli präattentiv anders verarbeitet werden als wahrnehmbare.

Daher sollen in dieser Arbeit folgende Frage beantwortet werden: (a) läßt sich eine zentrale Repräsentation präattentiver, also nicht bewußt wahrnehmbarer, und gerade eben wahrnehmbarer Darmreize nachweisen, (b) sind hier neben den bisher betrachteten auch subcorticale Strukturen beteiligt und (c) unterscheiden sich Gesunde und Reizdarmpatienten in der Repräsentation dieser Reizqualitäten.

2 EINLEITUNG

Zuerst wird das Krankheitsbild des Reizdarmsyndroms beschrieben und Modelle seiner Ätiologie diskutiert, um die klinische Relevanz der Fragestellung darzustellen. Die viszerale Hypersensitivität als richtungsweisender Befund beim Reizdarmsyndrom wird in einem zweiten Kapitel besprochen. In einem dritten Abschnitt werden Grundlagen der rektalen Perzeption zusammengefaßt. Außerdem wird eine ausführliche Übersicht über die bisherige Literatur zur Bildgebung rektaler Perzeption gegeben. Danach erfolgt eine Diskussion der Arbeiten, die mit bildgebenden Verfahren die rektale Perzeption von Gesunden und Reizdarmpatienten vergleichen. Daraus werden die Hypothesen abgeleitet.

2.1 Reizdarmsyndrom

Das Reizdarmsyndrom (*Colon irritable* oder *irritable bowel syndrome, IBS*) ist eine funktionelle Darmerkrankung mit einer Prävalenz von 10-20% in westlichen Ländern und einer wesentlich höheren Lebenszeitprävalenz, wobei nur ein Teil der betroffenen Personen einen Arzt aufsucht (Thompson et al., 2000). In unserem Kulturkreis sind Frauen häufiger vom IBS betroffen als Männer. Prävalenz und Geschlechtsverteilung sind jedoch abhängig vom kulturellen Umfeld.

20-50% der Patienten, die einen Gastroenterologen aufsuchen, leiden an einem Reizdarmsyndrom. Das betrifft z.B. in den USA 2.4-3.5 Millionen Arztbesuche jährlich. Zum Ausschluß struktureller Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes werden in der Regel eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt. Die Kosten für Gesundheitssystem und Volkswirtschaft, die durch diese Krankheit verursacht werden, sind aufgrund der hohen Prävalenz beträchtlich. Allein die medizinischen Kosten für Patienten mit Reizdarmsyndrom werden in den USA jährlich auf rund 8 Mrd. \$ geschätzt. Aufgrund des hohen Leidensdrucks und des oft chronischen Verlaufs kommt es darüber hinaus zu einer empfindlichen Einschränkung der Lebensqualität mit Fehlzeiten am Arbeitsplatz bis hin zur Berentung (Thompson et al., 2000).

Zur operationalisierten Diagnostik des Reizdarmsyndroms wurden Kriterien entwickelt, die in Kap.3.2.2 zusammengefaßt sind. Entscheidend ist hier der Zusammenhang von über mindestens 12 Wochen im Jahr bestehenden abdominellen Schmerzen mit einer Veränderung der Darmmotilität.

Klinisch besteht eine Überlappung mit dem gynäkologischen Krankheitsbild der chronischen Beckenschmerzen. Außerdem ist das IBS häufig vergesellschaftet mit anderen Erkrankungen wie

funktioneller Dyspepsie, Fibromyalgie, Kopfschmerz, Rückenschmerzen und sexueller Dysfunktion. Auch psychiatrische Erkrankungen und Persönlichkeitsstörungen kommen bei Patienten mit IBS häufiger vor als in der Normalbevölkerung (Thompson et al., 2000).

Der Nachweis einer strukturellen Störung ist dagegen Ausschlußkriterium für das IBS, und es ist bisher nicht gelungen, einen einzelnen physiologischen oder psychischen Faktor für die Pathogenese der Erkrankung verantwortlich zu machen. Eine Störung der Darmmotilität ist häufig als pathognomonisch spekuliert worden, konnte jedoch bislang nicht als spezifisch nachgewiesen werden; u.a. beklagt ca. die Hälfte der Normalbevölkerung, keine „normalen“ Stuhlgewohnheiten zu haben (Heaton et al., 1993).

Immunologische Faktoren sind insbesondere für das Bild des *postinfektiösen* oder *postenteritischen* Reizdarmsyndroms angeschuldigt worden, das in verschiedenen Studien zwischen 6% und 30% der IBS-Erkrankten ausmacht (Spiller, 2003). Im Tiermodell konnten postinfektiöse Veränderungen gezeigt werden (Bercik et al., 2004), der schlüssige Nachweis einer Störung beim Menschen ist jedoch auch hier bisher nicht erfolgt.

Der einzig konsistente Befund bei den meisten Patienten ist die viszerale Hypersensitivität, z.B. bei der rektalen Palpation oder der Kolonoskopie. Als Methode zur Quantifizierung dieser Hypersensitivität hat sich die Bestimmung von Unangenehmkeitsschwellen bei mechanischer rektaler Stimulation herauskristallisiert (Bouin et al., 2002; Mertz, Naliboff, Munakata, Niazi, & Mayer, 1995). Es ist – unter anderem aufgrund der Methodik der Schwellenbestimmung – jedoch nicht klar, ob die Veränderung hier auf der Ebene der Mechano- oder Nozizeptoren besteht oder auf höheren Ebenen der Sensation, Perzeption und weiteren Reizverarbeitung.

2.2 rektale Hypersensitivität

Verstärkte Wahrnehmung intestinaler Reize ist bei Patienten mit IBS vielfach beschrieben worden (Mertz et al., 1995). Diese viszerale Hypersensitivität kommt nach neueren Arbeiten bei 95% der IBS-Patienten vor (Bouin et al., 2002). Sie ist nicht bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im Intervall zu finden (Bernstein et al., 1996; Chang et al., 2000), was gegen die Annahme spricht, diese Hypersensitivität sei allein im Patientenstatus begründet oder eine unspezifische Folge der chronischen Abdominalbeschwerden.

Ein Gegenstand der Diskussion ist aber, ob es sich hierbei um eine Veränderung auf einer frühen Stufe der Verarbeitung handelt oder z.B. um eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber dem

Abdomen, einem *perception bias*, der vornehmlich mit psychischen Faktoren erklärt werden könnte.

Die Methodik der Schwellenbestimmung führt nämlich dazu, daß der Proband mit seinen Wahrnehmungseinschätzungen die Reizdarbietung beeinflussen kann. Im Bereich der Wahrnehmung unangenehmer oder gar schmerzhafter Reize sind daher Effekte der Reizantizipation, Reizwahrnehmung und Reiztoleranz experimentell kaum zu trennen.

In diesem Zusammenhang wird auch eine Dichotomie „biologischer“ und „psychischer“ Ursachen der Hypersensitivität diskutiert (Whitehead & Palsson, 1998), wobei psychische Ursachen nichts anderes sind als höhere Verarbeitungsschritte der Reizwahrnehmung und so genannte biologische Ursachen frühere Verarbeitungsschritte. Beides ist zumindest theoretisch der Untersuchung durch bildgebende Verfahren zugänglich, wie sie in Abschnitt 2.3 besprochen wird.

Zwischen frühen und späten Verarbeitungsschritten der Darmwahrnehmung liegen verschiedene Mechanismen, die in der Literatur als ursächlich für das Reizdarmsyndrom diskutiert werden. Dazu gehören traumatische oder vorübergehende Veränderungen primärer Sensoren, Sensitivierung auf spinaler oder zentraler Ebene, Beeinflussung verschiedener absteigender schmerzunterdrückender und –erleichternder Systeme durch zentrale Mechanismen, neuroplastische Veränderung auf unterschiedlichen Ebenen, spinale Veränderungen durch Transmittertoxizität und Beeinflussung des Darmtonus und der primären Rezeptoren durch das vegetative Nervensystem (Mayer & Gebhart, 1994).

(a) Für eine Veränderung auf einer frühen Stufe der Reizwahrnehmung spricht, daß die Anzahl aktivierter Mastzellen in der Nähe colonischer Nervenendigungen mit der Intensität abdomineller Beschwerden bei Reizdarmpatienten korreliert ist (Barbara et al., 2004) und daß rektale Hypersensitivität außerdem bei Frauen durch laxansinduzierte Diarrhoe erzeugt werden kann (Houghton, Wych, & Whorwell, 1995).

(b) Zentrale Sensitivierung auf spinaler Reizleitungsebene wird vor allem durch NMDA-Rezeptoren im dorsalen Horn vermittelt. Die Tatsache, daß *säureinduzierte* Hypersensitivität im Ösophagus durch den NMDA-Rezeptor-Antagonisten Ketamin verhindert und rückgängig gemacht werden kann, während Ketamin keinen Einfluß auf die *basale* Sensitivität im Ösophagus hat, belegt, daß NMDA-Rezeptoren und damit spinale Sensitivierung an der säureinduzierten Hypersensitivität beteiligt sind (Willert et al., 2004). Im Tiermodell zeigt sich ebenfalls eine NMDA-abhängige Sensitivierung bei einer durch somatische Stimulation

erzeugten rektalen Hypersensitivität (Miranda, Peles, Rudolph, Shaker, & Sengupta, 2004). Spinale Mechanismen scheinen ebenfalls für einen Aspekt der Hypersensitivität bei Reizdarmpatienten verantwortlich zu sein. Sie zeigen nämlich zu der rektalen Hypersensitivität auch eine Hypersensitivität gegenüber Hitzereizen (allerdings nicht gegenüber Kälte- oder elektrischen Reizen; (Verne, Robinson, & Price, 1993), die durch rektale Applikation eines Lokalanästhetikums rückgängig gemacht werden kann (Verne, Robinson, Vase, & Price, 2003). Der hieran beteiligte Mechanismus ist am wahrscheinlichsten auf der Ebene der Konvergenz kutaner und viszeraler Sensorik zu suchen, also spinal.

(c) An Reizdarmpatienten konnte eine veränderte Reaktion auf exogene Opioide gezeigt werden. (Lembo et al., 2000). Das spricht für eine Veränderung in Bahnen, die von höheren schmerzerleichternden/unterdrückenden Systemen kontrolliert werden (Calejesan, Kim, & Zhuo, 2000; Hsieh, Stone-Elander, & Ingvar, 1999), z.B. der Aufmerksamkeitssteuerung (Ladabaum, Minoshima, & Owyang, 2000; Tracey et al., 2002).

(d) Andere Befunde sprechen für eine Verängerung in höheren Schritten der Reizverarbeitung. Dazu gehört die Dissoziation von sensorischer und affektiver Einschätzung bei Reizdarmpatienten (Lembo et al., 2000), die wesentlich ausgeprägtere Hypersensitivität bei der Verwendung aufsteigender (d.h. vorhersagbarer) Reize (Naliboff et al., 1997), die Vergesellschaftung von IBS mit bestimmten Persönlichkeitseigenschaften (Whitehead & Palsson, 1998), eine erhöhte zentrale Reaktivität gegenüber auditorischen Stimuli (Berman et al., 2002b; Blomhoff, Jacobsen, Spetalen, Dahm, & Malt, 2000a), eine erhöhte intestinale Reaktivität auf emotionale Stimuli (Blomhoff, Spetalen, Jacobsen, Vatn, & Malt, 2000b) und eine gesteigerte Aufmerksamkeit gegenüber Worten aus dem Bereich der intestinalen Wahrnehmung (Gibbs-Gallagher et al., 2001).

2.3 Neuroimaging rektaler Perzeption

Für diese Übersicht wurden regelmäßige Suchen in MEDLINE mit den Stichworten *PET*, *SPECT*, *fMRI*, *BOLD*, *central*, *cortical*, *rectal* und *visceral* durchgeführt, um die in einer aktuellen, aber unvollständigen Übersichtsarbeit (Derbyshire, 2003) aufgelisteten sieben Imaging-Studien zu ergänzen. Es wurden Studien zur rektalen Wahrnehmung mechanischer Reize gesucht. Insgesamt konnten 13 Untersuchungen identifiziert werden, die Daten von gesunden Probanden berichten: eine SPECT-Studie (Bouras, O'Brien, Camilleri, O'Connor, & Mullan, 1999), drei PET-Studien (Naliboff et al., 2001e; Rothstein et al., 1996; Silverman et al.,

1997) und neun fMRI-Untersuchungen (Baciu et al., 1999b; Bernstein et al., 2002; Hobday et al., 2001; Kern et al., 2001a; Kern & Shaker, 2002; Lotze et al., 2001; Mertz et al., 2000; Verne et al., 2003; Yuan et al., 2003).

Es ist jedoch nicht vollständig klar, ob mit diesen 13 Arbeiten auch 13 unabhängige Stichproben beschrieben werden; insbesondere bei den beiden Arbeiten aus der Arbeitsgruppe von Kern & Shaker gibt es Hinweise, daß die Stichproben überlappen. Eine vierzehnte Studie befaßt sich mit der Wahrnehmung von Reizen im *Colon descendens* (Hamaguchi et al., 2004).

Fünf Studien zu evozierten Potentialen auf mechanische rektale Stimulation werden nicht weiter besprochen, da sie keine Quellenlokalisierung vornehmen und daher im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Vergleichsmöglichkeit bieten (Collet, Meunier, Duclaux, Chery-Croze, & Falipou, 1988; Hobday, Hobson, Furlong, Thompson, & Aziz, 2000; Loening-Baucke, Anderson, Yamada, & Zhu, 1995; Loening-Baucke & Yamada, 1993; Rothstein et al., 1996).

Zur Vergleichbarkeit der Studien ist anzumerken, daß die Stimulationsbedingungen stark variieren bzw. nicht überall vollständig beschrieben sind¹. In einzelnen Studien werden die Stimuli zudem während oder unmittelbar nach der Stimulation von den Probanden bewertet (Bernstein et al., 2002; Mertz et al., 2000), was zur Fokussierung auf die Reize führen kann. Schmerzfokussierung wirkt in der Regel analgetisch (Ahles, Blanchard, & Leventhal, 1983; Leventhal, Brown, Shacham, & Engquist, 1979), ein Effekt, der zudem auch noch von Persönlichkeitscharakteristika abhängig ist (Bach, 2002; Bach & Erdmann, 2003; Hadjistavropoulos, Hadjistavropoulos, & Quine, 2000; Keogh, Hatton, & Ellery, 2000).

Weiterhin ergeben sich Unterschiede bei der Auswertung und Ergebnispräsentation. Dazu gehören u.a. die Signifikanzschwellen, ein nichttriviales statistisches Problem (Friston, Holmes, Poline, Price, & Frith, 1996; Worsley, 1997). Einige Arbeitsgruppen wählen einen konservativen Ansatz, um falsch positive Resultate zu vermeiden, während andere progressiv vorgehen mit dem Risiko, zufällige von überzufälliger Aktivierung nicht unterscheiden zu können. Einige Arbeitsgruppen verzichten gänzlich auf Gruppenstatistiken und berichten nur Aktivierungen in einzelnen Probanden. Hier werden alle von den Autoren der Primärartikel berichteten

¹ So berichtet keine einzige der aufgeführten Studien die kompletten Ballonmaße (Länge, Breite und Volumen), vier Studien machen überhaupt keine Angaben zur Ballongröße, nur fünf Studien berichten die Platzierung im Rektum (Distanz *ab ano*), mehrere Studien geben die Inflationsgeschwindigkeit nicht an oder benutzen manuelle Inflationsstechniken, obwohl gezeigt worden ist, daß die rektale Perzeption von der Onsetgeschwindigkeit des Stimulus abhängig ist und bei langsamer und schneller Inflation wahrscheinlich unterschiedliche Transmissionssysteme in Anspruch genommen werden (Mertz et al., 1995).

Aktivierungen eingeschlossen. Bei den bereits in einer Übersichtsarbeit (Derbyshire, 2003) besprochenen Arbeiten sind Korrekturen von Derbyshire et al. eingefügt.

Eine Arbeit berichtet umfassende Geschlechtsunterschiede (Kern et al., 2001b). Dieses Ergebnis wurde in einer zweiten Publikation der Arbeitsgruppe nicht repliziert (Kern & Shaker, 2002). Angesichts der inkonsistenten Datenlage (Berman et al., 2000; Naliboff et al., 2003) haben die Autoren mittlerweile ihre Ergebnisse und die Methodik des Geschlechtsvergleiches insgesamt in Frage gestellt (Kern & Shaker, 2003). Dieses Thema soll hier daher nicht weiter diskutiert werden.

Die genannten vierzehn Arbeiten zur rektalen bzw. kolonischen Perzeption sind in Tab. 2.3-1 zusammengefaßt.

Tab. 2.3-1: Zusammenfassung von 14 bildgebenden Studien zur zentralen Repräsentation mechanischer Darmreize. Alle fMRI-Studien wurden in BOLD-Technik durchgeführt. S1/2: primärer/sekundärer somatosensorischer Cortex. M1: primärer motorischer Cortex. ACC: anteriorer cingulärer Cortex. PFC: Präfrontalcortex. NA: nicht angegeben. no ROI: nicht analysiert. 0: keine Aktivität berichtet. x: Aktivität berichtet. B/R/L: Aktivität bilateral/rechtshemisphärisch/linkehemisphärisch berichtet. P: Aktivität nur bei Schmerzreiz berichtet. V: Aktivität auch bei vorbewußten Reizen berichtet.* In Tabellen und Text widersprüchlich angegeben, von den Autoren im Nachhinein nicht mehr zu klären (persönliche Kommunikation).

Autor	Jahr	Methode	Stimulusqualität	Ballongröße	Distanz ab ano	Thalamus	S1	M1	S2	Insula	ACC	PFC
Rothstein	1996	PET	kein Schmerz	3,5x8cm	15cm	x	x	x	0	0	0	x
Silverman	1997	PET	kein Schmerz, Schmerz	NA	NA	L	0	0	0	0	LP	0
Bouras	1999	SPECT	Schmerz	NA	NA	0	no ROI	no ROI	no ROI	no ROI	RP	0
Naliboff	2001	PET	Schmerz	9x5cm	4cm	BP	0	0	0	LP	LP	BP
Hamaguchi	2004	PET	kein Schmerz, Schmerz	?x10cm, 700ml	Colon desc.	L	RP	0	0	0	LP	R
Baciu	1999	fMRI	80% der tolerierbaren Intensität	NA	NA	0	BP	BP	0	BP	BP	RP
Mertz	2000	fMRI	wahrnehmbar, Stuhldrang, Schmerz	?x9cm	NA	x	no ROI	no ROI	no ROI	x	x	x
Kern	2001	fMRI	subliminal, limi- nal, supraliminal	10x8cm	NA	NA	BV	BV	NA	BV	BV	BV
Lotze	2001	fMRI	unangenehm	NA	15 cm	BP	0	0	BP	BP	(BP)*	RP
Hobday	2001	fMRI	wahrnehmbar aber kein Schmerz	2x?cm	10cm	0	B	0	B	B	B	B
Bernstein	2002	fMRI	Stuhldrang, Schmerz	12x?cm	NA	0	R	0	0	0	B	B
Kern & Shaker	2002	fMRI	subliminal, limi- nal, supraliminal	10x8cm	NA	0	BV	BV	0	BV	BV	BV
Verne	2003	fMRI	wahrnehmbar, Schmerz	500 ml	4 cm	RP	RP	no ROI	no ROI	RnP/LP	L	0
Yuan	2003	fMRI	wahrnehmbar	NA	10-15 cm	x	no ROI	no ROI	no ROI	x	x	x

Studien zur ösophagealen Perzeption sind zwei Verarbeitungswege bekannt: ein *spinothalamischer Pfad* über den Thalamus und den primären (S1) zu limbischen Strukturen, und ein *vagaler Pfad*, der über die Nuclei parabrachiales zur Insula und limbischen Strukturen projiziert (Aziz, Schnitzler, & Enck, 2000a), insbesondere zum anterioren Cingulum (ACC, BA24 und BA32) mit Funktionen des Gedächtnisses, des emotionalen Erlebens, der Schmerzwahrnehmung und des Vermeidungslernens (Neafsey, Terreberry, Hurley, Ruit, & Frysztak, 1993; Vogt, 1993; Vogt, Sikes, & Vogt, 1993). Diese beiden Verarbeitungswege können, wie in Tab. 2-1 ersichtlich, für die rektale und kolonische Perzeption bestätigt werden.

Auf dem *spinothalamischen Pfad* wird die Thalamusaktivierung in einer Arbeit in den Nuclei dorsomedialis und ventroposterior lateralis (Verne et al., 2003) lokalisiert. In S1 gibt es eine gewissen Bevorzugung der rechten Hemisphäre, die Lokalisation wird widersprüchlich sowohl am lateralen Fußpunkt des Gyrus postcentralis (Hobday et al., 2001) als auch auf der medialen Cortexoberfläche (Verne et al., 2003) berichtet. Während distal-ösophageale Stimulation nur schwach in S1, jedoch ausgeprägt in S2 repräsentiert ist (Aziz et al., 2000b), zeigt sich eine S2-Aktivierung bei rektaler Stimulation nur in zwei Arbeiten, interessanterweise ausgerechnet in den Studien, die anale (somatische) und rektale (viszerale) Perzeption vergleichen (Hobday et al., 2001; Lotze et al., 2001). Für diesen Unterschied zwischen ösophagealer und rektaler Perzeption sind bisher vor allem methodische Gründe verantwortlich gemacht worden (Hobday et al., 2001).

Auf dem *vagalen Pfad* wird Insulaaktivierung konsistent berichtet und anterior mit Ausdehnung nach posterior lokalisiert (Hobday et al., 2001; Lotze et al., 2001; Verne et al., 2003). Im ACC ist als Aktivierungsschwerpunkt BA32 beschrieben, und zwar sowohl anterior des Genu corporis callosi (Verne et al., 2003) als auch posterior davon (Hobday et al., 2001). Die Aktivierung zeigt sich – wie bei distal-ösophagealer Stimulation – auch bei nichtschmerzhaften Reizen, während somatische Reize erst dann zu ACC-Aktivierung führen, wenn sie schmerzhaft sind (Aziz et al., 2000b).

Bei schmerzhaften Reizen ist eine Korrelation des Signalanstiegs im ACC mit der subjektiven Schmerzeinschätzung (Mertz et al., 2000; Silverman et al., 1997) und bei nichtschmerzhaften Stimuli mit der objektiven Stimulusintensität beschrieben worden (Yuan et al., 2003). Für eine unterschiedliche Repräsentation schmerzhafter und nichtschmerzhafter Reize im ACC spricht eine nichtparametrische Einzelvoxelanalyse, die ein unterschiedliches Aktivierungsmuster bei schmerzhaften und nichtschmerzhaften Reizen bestätigt (Bernstein et al., 2002).

Weitergehende, vor allem *präfrontale* Verarbeitung ist wie bei der ösophagealen auch bei rektaler Stimulation zu finden und kann mit kognitiver Bewertung der Stimulation sowie mit der Einleitung motorischer Reaktionen erklärt werden (Aziz et al., 2000a). Hier zeigt sich in einigen Arbeiten eine Bevorzugung der rechten Hemisphäre. Konsistent wird vor allem Aktivität in BA10 berichtet mit Funktionen beim Kurzzeitgedächtnis, der Handlungsplanung und –kontrolle (Kolb & Wishaw, 1996). Einzelne Arbeiten zeigen auch Aktivierung von BA11 und BA47, ohne daß die genaue Bedeutung dieser Areale für die rektale Wahrnehmung klar ist. BA9 und BA46 sind ebenfalls in einigen Arbeiten aktiviert und haben ausgeprägte bidirektionale Projektionen zu posterior-parietalen Arealen (Kolb & Wishaw, 1996), unter anderem BA 7, deren Aktivierung in weiteren Studien berichtet ist. Die beiden Regionen wirken als funktionelle Einheit, die an der räumlichen Kontrolle von Verhalten beteiligt sind.

Einzelne Arbeiten zeigen weiterhin Aktivität in BA 39 und BA 40 (verantwortlich für sprachliche Funktionen, polymodale Integration und räumliche Verhaltenskontrolle; (Kolb & Wishaw, 1996), dem posterioren Cingulum (PCC, verantwortlich vor allem für visuell-räumliche Orientierung und räumliche Erkennung) (Olson, Musil, & Goldberg, 1993; Sutherland & Hoising, 1993), visuellen Arealen (BA 18, BA 19) und dem frontalen Augenfeld (FEF, BA 8) sowie dem periaquäduktalen Grau (PAG, verantwortlich für schmerzunterdrückende absteigende Bahnen, Kontrolle angstinduzierter Aggression und basale motorische Funktionen) (Graham, 1990).

Aktivität im primär-motorischer Cortex (M1) kann mit S1-Aktivierung in Verbindung gebracht werden, denn M1 und S1 fungieren als Einheit und haben eine große Zahl gemeinsamer Ein- und Ausgänge (Kolb & Wishaw, 1996). Andererseits kann die M1-Aktivierung auch im Zusammenhang mit der Initiierung motorischer Reaktionen auf rektale Stimuli gesehen werden. In diese Richtung weisen gelegentlich berichtete Aktivierungen von BA 6 (prämotorischer Cortex) und BA 5 (verantwortlich für Funktionen der taktilen Wiedererkennung und der motorischen Kontrolle) (Kolb & Wishaw, 1996), und der Basalganglien.

2.4 Vergleich von Gesunden und Reizdarmpatienten

Elf Untersuchungen haben sich mit der Frage beschäftigt, ob bei Reizdarmpatienten Besonderheiten der Repräsentation rektaler Reize vorliegen, die möglicherweise Hinweis auf pathogenetische Mechanismen geben könnten. Sechs dieser Studien können jedoch nicht zum Vergleich von Gesunden und Reizdarmpatienten herangezogen werden: vier davon berichten

keine Ergebnisse von Gesunden sondern nur von Reizdarmpatienten mit und ohne Fibromyalgie (Chang et al., 2003), mit und ohne medikamentöse Therapie (Berman et al., 2002a) bzw. Geschlechtsunterschiede (Berman et al., 2000; Naliboff et al., 2003). Die Ergebnisse dieses Geschlechtervergleichs und die Methodik überhaupt sind in Frage gestellt worden (Kern & Shaker, 2003).

Eine Einzelfallanalyse wurde ebenfalls nicht näher betrachtet (Drossman et al., 2003). Eine weitere Arbeit (Baciu et al., 1999a; Bonaz et al., 2002d) berichtet keinerlei Aktivierungen in Antwort auf einen deutlich wahrnehmbaren, möglicherweise schmerzhaften rektalen Stimulus. Da es nach gängiger Anschauung schlechterdings unmöglich ist, daß eine subjektive Wahrnehmung nicht zentralnervös repräsentiert sein sollte, vermuten die Autoren einen „high level of basal activity“. Das ist ein interessanter Befund, allerdings läßt sich aus dieser Studie keine Schlußfolgerung über die Repräsentation rektaler Reize ableiten.

Fünf weitere Arbeiten bieten einen direkten Vergleich von Gesunden und Reizdarmpatienten und sind in Tab. 2.4-1 zusammengefaßt. In allen Arbeiten wird eine *veränderte* Aktivierung im anterioren Cingulum gefunden. Silverman et al. (Silverman et al., 1997) beobachten *verringerte* ACC-Aktivierung in Reizdarmpatienten. Naliboff et al. (Naliboff et al., 2001d) berichten, dieses Ergebnis repliziert zu haben. Sie finden verringerte perigenuale ACC-Aktivierung allerdings nur in einer kombinierten Analyse von vier Bedingungen (rektaler Stimulus und Antizipation eines Stimulus jeweils vor und nach schmerzhafter simoidaler Stimulation). In einer Bedingung, die anderen Studien vergleichbar ist (schmerzhafter Stimulus ohne vorangegangene sigmoide Stimulation), wird keine verringerte ACC-Aktivierung berichtet. Dagegen berichten sie in einem anderen ACC-Subareal zwischen perigenuaalem und mittlerem Cingulum, das sie *rostrale Region* nennen, ein höheres Signal in Reizdarmpatienten. Der Vergleich mit anderen Studien wird

Tab. 2.4-1: Zusammenfassung aller Studien, die Gesunde mit Reizdarmpatienten vergleichen. Ein höheres oder niedrigeres Signal in Reizdarmpatienten ist mit + oder – gekennzeichnet. Abkürzungen: S1, primärer somatosensorischer Cortex; ACC, anteriores Cingulum; PFC, präfrontaler Cortex; PAG, periaquäduktales Grau. Weitere Bemerkungen im Text.

Autor	Jahr		S1	ACC	PFC	PAG	Thalamus	Insula	Putamen
Silverman et al.	1997	PET		-					
Naliboff et al.	2001	PET		(-) / +	+	-	-		-
Mertz et al.	2000	fMRI		+					
Bernstein et al.	2002	fMRI	+	-					
Yuan et al.	2003	fMRI		+	+		+	+	

dadurch erschwert, daß keine der anderen Studien den ACC unterteilt oder Talairach-Koordinaten für die gefundenen Gruppenunterschiede angibt, so daß in anderen Studien eine nachträglich exakte Lokalisation nicht möglich ist.

Verminderte ACC-Aktivierung wird auch von Bernstein und Kollegen (Bernstein et al., 2002) beobachtet, während die Arbeitsgruppe von Mertz (Mertz et al., 2000) *vermehrte* ACC-Aktivierung beschreibt. Vorausgesetzt, die Ergebnisse beziehen sich jeweils auf unterschiedliche ACC-Subregionen (was aus den berichteten Daten nicht hervorgeht), lassen sie sich zwanglos miteinander vereinbaren, insbesondere da aus Untersuchungen an gesunden Probanden Hinweise darauf bestehen, daß sich das ACC bei der rektalen Wahrnehmung (s. Kap. 1.3) wie auch in anderen Anordnungen der Schmerzwahrnehmung (Frankenstein, Richter, McIntyre, & Rémy, 2001) funktionell unterteilen läßt. Handelt es sich um konsistente Ergebnisse, so sind wegen der funktionellen Gliederung des ACC mehrere Erklärungen möglich: (a) das Modell von Whitehead et al. (Whitehead, Palsson, & Jones, 2002), die die Hypersensitivität von Reizdarmpatienten auf Aufmerksamkeitsprozesse gegenüber dem Darm zurückführen: Aufmerksamkeitsunterschiede hinsichtlich Schmerzreizen stellen sich nämlich als Aktivitätsunterschiede im ACC dar (Bantick et al., 2002). (b) Eine etwas andere, aber nicht widersprechende Erklärung wäre, daß IBS-Patienten viszerale Reize eine höhere affektive Bedeutung geben als gesunde Probanden, ein Unterschied, der sich ebenfalls im ACC darstellen könnte (Aziz et al., 2000a). Da jedoch in drei von vier Studien keine exakte Lokalisation der Aktivierungen vorgenommen wird, kann es sich ebenso gut um widersprechende Ergebnisse handeln, die aufgrund unterschiedlicher experimenteller Anordnungen entstanden sind.

Vermehrte PFC-Aktivierung in Reizdarmpatienten wird zweimal berichtet, ist ansonsten jedoch nicht repliziert. Eine Veränderung auf frühen Stufen der Reizverarbeitung könnte veränderten primären Signal in Insula oder S1/2 führen würde. Eine Signalerhöhung in S1 ist einmal berichtet, jedoch nicht repliziert.

2.5 Auswahl der Areale

Obwohl von Aziz et al. (Aziz et al., 2000a) die Rolle emotionaler Verarbeitung viszeraler Stimuli hervorgehoben wird und es klare Hinweise gibt, daß entsprechende corticale Strukturen (Insula, ACC, PFC) an der rektalen Perzeption in besonderem Maße beteiligt sind, wurden wichtige subcorticale Strukturen bislang an Gesunden überhaupt nicht betrachtet. Eine entscheidende Rolle spielen hier Gebiete im Temporallappen (Graham, 1990) mit Bevorzugung

der rechten Hemisphäre (Kolb & Wishaw, 1996). Die wichtigste und im Kontext von Emotionen überhaupt am häufigsten diskutierte Struktur ist die Amygdala, die sowohl bei der Erkennung der Salienz emotionaler Stimuli als auch bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Emotionen beteiligt ist (Phillips, Drevets, Rauch, & Lane, 2003a), und zwar mutmaßlich aller Emotionen (Gray & McNaughton, 2000), und verantwortlich ist für entsprechende Aufmerksamkeitsprozesse (Davis & Whalen, 2001). Obwohl diese Rolle der Amygdala auch im Zusammenhang mit dem Reizdarmsyndrom diskutiert wurde (Moennikes et al., 2001), gibt es hierzu außer einer tierexperimentellen Arbeit (Greenwood-Van Meerveld et al., 2001) keine Befunde. Eine Studie zur Bildgebung rektaler Perzeption betrachtet die Amygdala, jedoch nicht an Gesunden sondern nur an Reizdarmpatienten (Naliboff et al., 2003). Ein weiteres Areal mit besonderer Bedeutung ist der Hippocampus, der vor allem der Regulation emotionaler Vorgänge und der cortisolinduzierten Streßreaktion dient (Phillips et al., 2003a). In bildgebenden Studien zur rektalen Perzeption wurde der Hippocampus bisher nicht untersucht.

2.6 Stimulusauswahl

Ein grundlegendes Problem der besprochenen Arbeiten besteht in der Auswahl der Stimuli. In einer Reihe von Untersuchungen werden Stimuli einer Intensität verwendet, die von den meisten Probanden als unangenehm oder schmerzhaft beschrieben wird, z.B. zwischen 45 und 55 mmHg. Es ist jedoch – und zwar generell in der Hypersensitivitätsforschung – nicht klar, ob physiologische Reize eine solche Intensität erreichen und inwiefern Ergebnisse dieser Studien dann klinische Relevanz haben. Darmreize sind typischerweise gerade nicht bewußt wahrnehmbar, wie jeder am eigenen Körper beobachten kann.

Die Arbeitsgruppe von Hölzl (Hölzl, Erasmus, & Möltner, 1996) hat gezeigt, daß die präattentive Verarbeitung von sigmoidalen mechanischen Reizen unterhalb der Wahrnehmungsschwelle anderen Mechanismen folgt als die Wahrnehmung bewußter Reize. Es ist bekannt, daß nicht bewußt wahrnehmbare Reize präattentiv verarbeitet werden und zu einer Verhaltensantwort führen (Ansorge, Klotz, & Neumann, 1998; Fellows et al., 2002; Klotz & Neumann, 1999), die auch mit bildgebenden Methoden nachweisbar ist (Fellows et al., 2002; Klotz & Neumann, 1999; Whalen et al., 1998). Präsentiert man gesunden Probanden unvorhersagbar sigmoidale mechanische Reize, die sie nicht bewußt wahrnehmen (d.h. die Intensität der Reize wird mit „0“ eingeschätzt) und läßt man sie angeben, ob ein Reiz präsentiert wurde oder nicht, so „raten“ sie überzufällig häufig richtig. Die Leistung in einer solchen *forced two-choice*-Aufgabe ist bei den

meisten Probanden *nicht abhängig* von der Stimulusintensität, während oberhalb der Wahrnehmungsschwelle die Erkennensleistung sehr wohl abhängig von der Stimulusintensität ist, d.h. schwächere Reize werden leichter übersehen als stärkere. Diese Dissoziation ist ein Hinweis auf unterschiedliche Verarbeitungsprozesse. Daß auch bei Gesunden nur 2/3 diese differente Verarbeitung subliminaler Reize zeigen, illustriert die hohe interindividuelle Varianz und legt den Schluß nahe, hier nach krankheitsassoziierten Veränderungen zu suchen.

Will man also etwas über die Verarbeitung subliminaler Darmreize erfahren, muß man subliminale Reize untersuchen. Das ist das Ziel der vorliegenden Arbeit. Dazu ist eine Reizschwellenbestimmung vonnöten. In den bisherigen Arbeiten werden die Reizschwellen – soweit berichtet – mit einem Protokoll aufsteigender Reize gemessen, was mit methodischen Problemen behaftet ist und zu Verzerrungen führen kann (Whitehead, Delvaux, & The working team, 1997). In dieser Arbeit sollen die Reizschwellen mit Hilfe eines verzerrungsärmeren Paradigmas stabiler bestimmt und besser an die Wahrnehmung angepaßt werden. Durch die Anpassung der Reizintensität an die Wahrnehmung werden bewußt Veränderungen im peripheren Organ, die zu einer stärkeren Wahrnehmung physikalisch gleicher Stimuli führen könnte, umgangen.

2.7 Herleitung der Hypothesen

In dieser Arbeit werden an die individuelle Wahrnehmungsschwelle angepaßte Reize verwendet, die mit einem standardisierten Meßprotokoll ermittelt wurden. Um Stimulusintensitäten zu erreichen, wie sie physiologischerweise vorkommen, sollten Reize im Bereich der Wahrnehmungsschwelle untersucht werden, und zwar sowohl darunter (subliminal – nicht bewußt wahrnehmbar) als auch darüber (supraliminal – bewußt wahrnehmbar).

Da es klare Hinweise auf eine entscheidende Rolle emotionaler Vorgänge in der viszerale Perzeption gibt, sollen außerdem bisher nicht betrachtete subcorticale Areale im Temporallappen untersucht werden.

Die Hypothesen lauten daher:

1. Bei der Verarbeitung von rektalen mechanischen Stimuli im Bereich der Wahrnehmungsschwellen werden Hirnareale im Bereich des vagalen und spinothalamischen Pfades der viszerale Perzeption aktiviert sowie der ACC und präfrontale und parietale

Areale kognitiver und räumlicher Verarbeitung. Emotionale Verarbeitung läßt sich in temporalen Strukturen darstellen.

2. Zwischen gesunden Probanden und Reizdarmpatienten finden sich Unterschiede der Repräsentation (im Sinne veränderter affektiver Verarbeitung) im ACC, im Präfrontalcortex und in subcorticalen Strukturen, und zwar sowohl bei wahrnehmbarer wie auch bei nicht bewußt wahrnehmbarer Stimulation.

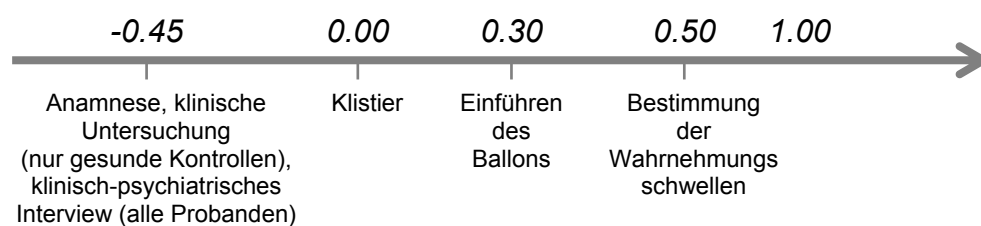
3 METHODEN

3.1 Überblick über den Untersuchungsplan

Untersucht wurden IBS-Patienten und gesunde Kontrollprobanden beiderlei Geschlechts. Die Untersuchung wurde wie in Abb. 3.1-1 gezeigt in zwei Sitzungen durchgeführt: einem Termin zur Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen und einem Termin im MR-Scanner. Patienten kamen zur ersten Sitzung erst, nachdem strukturelle Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Begleiterkrankungen ausgeschlossen worden waren. Bei Probanden wurde zu Beginn der ersten Sitzung eine Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Dann wurden die rektalen Wahrnehmungsschwellen bestimmt. Bei der ersten Sitzung erfolgte außerdem für alle Teilnehmer ein klinisch-psychiatrisches Interview.

Die zweite Sitzung fand frühestens am übernächsten Tag statt, spätestens aber drei Wochen nach dem ersten Termin. Hier wurde die cerebrale Antwort auf rektale Stimulation unterschiedlicher Intensität erfaßt. Daneben wurden anatomische Bilder des Kopfes angefertigt und – im Rahmen einer anderen Studie – die cerebrale Reaktion auf affektive und neutrale akustische Reize gemessen. Die Datenauswertung erfolgte räumlich und zeitlich getrennt von der Untersuchung. Alle Sitzungen wurden zwischen dem 1.11.2002 und dem 19.5.2003 durchgeführt.

erster Termin



zweiter Termin (2-21 Tage)

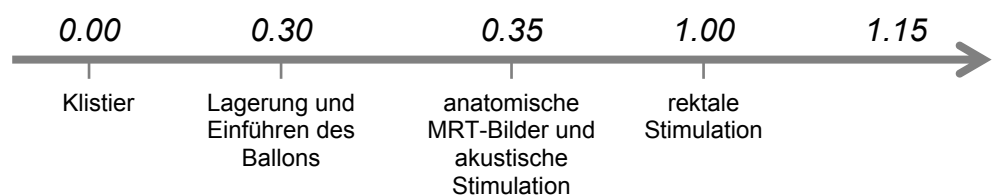


Abb. 3.1-1: Untersuchungsablauf

3.2 Probanden

3.2.1 Anwerbung

Patienten mit Reizdarmsyndrom wurden aus der Sondersprechstunde Motilität der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie der Charité, Campus Virchow-Klinikum angeworben. Gesunde Kontrollprobanden wurden per Aushang in der Fakultät und über Zeitungsannoncen rekrutiert und erhielten eine Aufwandsentschädigung von insgesamt 120 Euro für die zwei Termine.

3.2.2 Ein- und Ausschlußkriterien

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Probanden beiderlei Geschlechts zwischen 25 und 65 Jahren. Bei Patienten wurde die Diagnose eines IBS durch einen erfahrenen Gastroenterologen gestellt und anhand der Rom-II-Kriterien verifiziert (Thompson et al., 2000). Die Rom-II-Kriterien sind in Tab. 3.2-1 zusammengefaßt. Zum Ausschluß von strukturellen Erkrankungen wurden bei allen

Tab. 3.2-1: Rom-II-Kriterien zur Diagnose eines Reizdarmsyndroms (IBS)

Innerhalb der letzten 12 Monate mindestens 12 Wochen, die nicht unbedingt in Folge sein müssen, abdominelles Unwohlsein oder Schmerzen mit zwei der drei folgenden Eigenschaften:
Verschwinden mit der Defäkation
Auftreten assoziiert mit einer Veränderung der Stuhlfrequenz
Auftreten assoziiert mit einer Veränderung der Stuhlbeschaffenheit
Außerdem Fehlen von strukturellen oder Stoffwechselstörungen, die die Beschwerden erklären könnten

Patienten folgende Untersuchungen durchgeführt: Anamnese und körperliche Untersuchung, Blutbild, Elektrolyte, Transaminasen, Retentionsparameter, Abdomensonographie, Gastroduodenoskopie mit tiefen Biopsien und Kolonoskopie mit Biopsien. Bei Vorliegen entsprechender Beschwerden wurden Pankreasfunktionstests und H₂-Atemtests zur Diagnose einer Kohlenhydratmalabsorption durchgeführt. Keiner der Patienten litt an einer strukturellen Erkrankung des Verdauungstrakts oder an einer diätsensiblen Kohlenhydratmalabsorption. Ausschlußkriterien für gesunde Kontrollprobanden wie für IBS-Patienten waren das Vorliegen einer akuten Erkrankung oder einer floriden Systemerkrankung. Insbesondere wurde sichergestellt, daß an den Untersuchungsterminen keine akute Schmerzsymptomatik – ausgenommen gastrointestinale Beschwerden bei IBS-Patienten – bestand. Zur Kontrolle von psychischen Begleiterkrankungen wurde das Diagnostische Interview bei Psychischen Störungen (DIPS) (Margraf, Schneider, & Ehlers, 1991) durchgeführt, ein strukturiertes klinisches Interview, das auf dem Anxiety Disorders Interview Schedule (DiNardo & Barlow, 1988) basiert, sich am diagnostisch-statistischen Manual der American Psychiatric Association, 3. Ausgabe (DSM-III) (American Psychiatric Association (Ed.), 1987) orientiert und kompatibel ist

mit dem DSM IV (American Psychiatric Association (Ed.), 1994). Keiner der Studienteilnehmer litt an einer begleitenden psychischen Erkrankung.

3.2.3 Stichprobenzusammensetzung

Nach Ausschluß von unbrauchbaren Daten aufgrund von Bewegungsartefakten wurden 8 Patienten und 8 Kontrollprobanden in die Datenauswertung eingeschlossen. In beiden Gruppen befanden sich je 5 weibliche und 3 männliche Probanden. Das Altersmittel der IBS-Patienten zum Untersuchungszeitpunkt lag bei 41,3 Jahren (27 – 64 Jahre, SD 13,4 Jahre), das der gesunden Kontrollen bei 39,4 Jahren (24-54 Jahre, SD 12,8 Jahre). Alle Probanden waren Rechtshänder.

3.2.4 Stichprobenmerkmale

Zur Kontrolle von Stichprobenmerkmalen wurden folgende Persönlichkeitsmerkmale erfragt:

Die deutsche Form des State-Trait-Angstinventars (STAI; Unterform X2) (Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981) diente der Erfassung von Ängstlichkeit (*trait*-Angst). Der Testsummenwert korreliert im mittleren Bereich (um $r = .70$) mit Maßen der Depressivität, Neurotizismus und körperlichen Beschwerden.

Die deutsche Form von Beck's Depressions-Inventar (BDI) (Hautzinger, Bailer, Worall, & Keller, 1994) ist eine Skala zur Erfassung von Depressivität. Testsummenwerte über 17 gelten als klinisch relevant. Einer der Patienten wies klinisch relevante Testwerte auf.

Die deutsche Form des NEO-Fünffaktoreninventars (NEO-FFI) (Borkenau & Ostendorf, 1993) ist ein Persönlichkeitsinventar mit dem Anspruch, Persönlichkeitsmerkmale erschöpfend zu messen.

Tab. 3.2-2: Persönlichkeitsmerkmale (außer SVF78) der untersuchten Stichprobe. Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Referenzwerte sind den im Text zitierten Testmanualen entnommen. Gesunde unterschieden sich in keinem Maß signifikant von der Referenzstichprobe. (*) $p < .10$, * $p < .05$ und ** $p < .01$ beim Vergleich mit der Referenzstichprobe.

	N	Gesunde	IBS-Patienten	Referenzwert	IBS vs. Ges.
STAI X2	8/8	34.8 \pm 6.1	41.3 \pm 11.0	35.7 \pm 9.4	n.s.
BDI	8/8	5.4 \pm 5.3	8.7 \pm 4.4	6.5 \pm 5.2	n.s.
NEO: Neurotizismus	6/8	1.7 \pm 0.5	2.2 \pm 0.6	1.8 \pm 0.7	n.s.
NEO: Extraversion	6/8	2.8* \pm 0.4	2.6(*) \pm 0.3	2.4 \pm 0.6	n.s.
NEO: Offenheit	6/8	2.5 \pm 0.5	2.4* \pm 0.3	2.7 \pm 0.5	n.s.
NEO: Verträglichkeit	6/8	2.4 \pm 0.6	2.4 \pm 0.3	2.4 \pm 0.5	n.s.
NEO: Gewissenhaftigkeit	6/8	3.0(*) \pm 0.6	3.2** \pm 0.5	2.6 \pm 0.6	n.s.

Die Kurzversion des Streßverarbeitungsfragebogens (SVF 78) (Janke & Erdmann, 1997). In diesem Inventar werden Streßverarbeitungsstrategien (sog. *Coping*-Strategien) abgefragt. Hierfür liegen keine Normwerte vor.

Obwohl Patienten deskriptiv höhere Werte für *Ängstlichkeit* und *Depression* aufwiesen als Gesunde, unterschieden sie sich in keinem der Persönlichkeitsmaße signifikant von Gesunden.

Patienten und Gesunde zeigten signifikant höhere Werte für *Extraversion* und *Gewissenhaftigkeit* als die Normalbevölkerung. Patienten, nicht aber Gesunde zeigten *niedrigere Werten* für *Offenheit für Erfahrungen* als Gesunde.

3.3 Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen und rektale Stimulation

3.3.1 Vorüberlegungen

Die mechanische rektale Stimulation wurde mit einem in der *Ampulla recti* platzierten Ballon durchgeführt, der mittels eines Katheters mit Luft befüllt wurde. Die Intensität der Stimulation wurde über den Ballondruck definiert (Whitehead et al., 1997), weil Relaxationsvorgänge der Darmwand, die nichts mit der Schmerzwahrnehmung zu tun haben müssen, bei isovolumetrischer Stimulation einen großen Einfluß auf die subjektiv wahrgenommene Stimulusintensität haben können (Camilleri, Couli, & Tack, 2000). Zur Anpassung der rektalen Stimulation an die individuelle Wahrnehmung wurden in einer ersten Sitzung Wahrnehmungsschwellen mit Hilfe eines Tracking-Paradigmas bestimmt. Dabei werden automatisiert aufsteigende Stimulusintensitäten dargeboten. Der Proband schätzt den Reiz hinsichtlich seiner Intensität ein. Sobald die Reizschwelle erstmals erreicht ist, folgt die Reizdarbietung einem Zufallsprinzip, bei dem auf Reize oberhalb der Schwelle ein genauso intensiver oder eine Stufe weniger intensiver Reiz folgt, während auf Reize unterhalb der Schwelle ein genauso intensiver oder eine Stufe stärkerer Reiz folgt. Anders als bei vollkommen zufälliger Reizdarbietung werden dadurch schmerzhaft Reize vermieden. Anders als bei einfach aufsteigenden Reizen ist in der Trackingphase die Reizintensität für den Probanden nicht vorhersehbar. Dadurch ist dieses Paradigma weniger anfällig für Antizipationseffekte als beispielsweise eine Serie aufsteigender Reize (Whitehead et al., 1997). Zur Einschätzung der Wahrnehmung standen folgende Kategorien zur Verfügung: *nicht wahrnehmbar* – *wahrnehmbar* – *eindeutig wahrnehmbar* – *unbehaglich* – *eindeutig unangenehm* – *äußerst unangenehm* – *nicht mehr erträglich*. Aus Vorversuchen war bekannt, daß es für Untersuchungsteilnehmer anfangs

häufig nicht leicht ist, die anale Sensation durch einen Katheterschlauch von der Wahrnehmung einer Ballonausdehnung zu unterscheiden und meistens die Kategorie *nicht wahrnehmbar* vermieden wird, auch wenn keine Reizdarbietung erfolgt. Daher wurde als Reizschwelle nicht die Kategorie *wahrnehmbar*, sondern *eindeutig wahrnehmbar* gewählt.

3.3.2 Durchführung

Die rektale Schwellenbestimmung und Stimulation wurde mit einem computergesteuerten Barostat (Dual Distender II; G & J, Willowdale, Kanada) durchgeführt, das auf eine Inflationsgeschwindigkeit von 38 ml/sec und ein oszillationsfreies Intervall von $\Delta p = \pm 0,3$ mmHg eingestellt war. Zur Darmvorbereitung wurde ein Kaliumphosphatklistier gegeben (Klistier; Fresenius Kabi Medical Devices, Bad Homburg), das sich die Probanden selber applizierten. Nach kompletter Darmentleerung wurde der Proband auf einem Standard-Krankenhausbett (Schwellenbestimmung) bzw. auf dem gepolsterten MRT-Tisch (MRT-Messung) platziert. Dann wurde ein Ballonkatheter eingeführt (MAK-LA, Los Angeles, USA). An einem zweilumigen Schlauch (5 m Gesamtlänge; 4 mm Innendurchmesser für den Inflationskanal und 2 mm Innendurchmesser für den Meßkanal; 4 mm Innendurchmesser in der gemeinsamen Endstrecke von ca. 30 cm) war ein Polyethylenballon mit einer nicht meßbar kleinen Compliance und einem maximalen Inflationsvolumen von 600 ml (bei 0 mmHg Überdruck) befestigt. Die Dichtigkeit des Ballons wurde unmittelbar vor dem Einführen mit einer 60sekündigen Inflation mit 50 mmHg überprüft. Das distale Ballonende befand sich mindestens 4 cm *ab ano*. Der Katheter wurde mit Pflaster gegen Bewegung gesichert. Die Schwellenbestimmung bzw. rektale Stimulation erfolgte nach frühestens 20 Minuten, um die anale Reizung durch das Einführen des Ballons abklingen zu lassen. Alle Messungen erfolgten in Rückenlage mit angezogenen Beinen, so daß die Oberschenkel etwa 30° von der Unterlage angehoben waren.

Bei der Schwellenbestimmung war der Proband durch einen Paravant vom Untersucher und den Geräten getrennt und hatte keine Möglichkeit, die Intensität einer Inflation anhand visueller oder auditiver Hinweise abzuschätzen.

Bei der MRT-Messung standen alle Geräte im Vorraum. Der Proband war durch eine Sprechverbindung mit dem Untersucher in Kontakt, hatte aber keine Möglichkeit, während der laufenden Messung die Abfolge der rektalen Reize vorherzusagen. Die einzelnen Messungen wurden über Kopfhörer angekündigt. Gleichzeitig schirmten die Kopfhörer das – insbesondere

bei den funktionellen Messungen – laute Geräusch des MR-Scanners ab, das aber für den Probanden dennoch hörbar war.

(1) Schwellenbestimmung

Vor der Untersuchung wurde dem Probanden folgende Instruktion ausgehändigt:

Informationen zur Messung der rektalen Sensitivität

Vor Beginn unserer MRT-Aufzeichnungen werden wir Ihre rektale Wahrnehmungsschwelle bestimmen. Das läuft folgendermaßen ab:

Zunächst wird ein Ballon in Ihrem Enddarm platziert, der während der gesamten Untersuchung dort verbleibt. Nachdem Ihnen die Messung angekündigt wurde, bläst sich der Ballon auf. Die Drücke, mit denen der Ballon sich aufbläst, werden vom Computer zufällig ausgewählt. Der Ballon bleibt 20 Sekunden lang aufgeblasen. Danach folgt eine Pause von 20 Sekunden. Das wiederholt sich 14mal.

Sie erhalten eine Karte mit sieben Empfindungen. Jedesmal, wenn Sie dazu aufgefordert werden, sollen Sie die Empfindung in Ihrem Enddarm einschätzen. Wählen Sie die Antwortalternative, die am ehesten Ihrer Empfindung entspricht. Antworten Sie bitte spontan und möglichst schnell.

Hier finden Sie noch einmal eine genaue Beschreibung der möglichen Antworten:

- **nicht wahrnehmbar** – wenn Sie überhaupt nichts spüren
- **wahrnehmbar** – sobald Sie etwas bemerken
- **eindeutig wahrnehmbar** – sobald Sie die Ausdehnung klar und eindeutig wahrnehmen
- **unbehaglich** – wenn die Ballonausdehnung etwas unangenehm ist
- **eindeutig unangenehm** – wenn Sie die Ballonausdehnung klar und eindeutig als unangenehm empfinden
- **äußerst unangenehm** – wenn die Ballonausdehnung sehr unangenehm ist
- **nicht mehr erträglich** – wenn Sie die Ballonausdehnung als schmerzhaft empfinden. Wenn Sie diese Antwort geben, wird der Ballon sofort entleert.

Zu Beginn der Schwellenbestimmung erhielt der Proband folgende mündliche Instruktion:

“Jetzt beginnt die Messung der rektalen Sensitivität. Bitte geben Sie Ihre Empfindung im Enddarm an, sobald die grüne Lampe auf der Tastatur leuchtet.“

Die Reize wurden in Abständen von 3 mmHg dargeboten, beginnend mit einem Reiz von 0 mmHg. Auf einer Tastatur befanden sich sieben Tasten mit den oben beschriebenen Kategorien sowie aus Sicherheitsgründen ein Not-Aus-Knopf. Jeder Reiz wurde für 20 Sekunden dargeboten. Nach 15 Sekunden leuchtete eine grüne Kontrolleuchte an der Tastatur auf, worauf die Probanden fünf Sekunden Zeit hatten, eine der Tasten zu drücken. Dann entleerte sich der Ballon vollständig, und es folgte eine Pause von 20 Sekunden. Es wurden mindestens 14 Stimuli präsentiert, wobei das Mittel der sechs letzten Stimulusintensitäten als Wahrnehmungsschwelle definiert wurde. Wurde die Wahrnehmungsschwelle (Kategorie *eindeutig wahrnehmbar*) erst nach Stimulus 9 erreicht, dann folgten noch sechs weitere Stimuli, deren Mittel als Wahrnehmungsschwelle definiert war.

Die Wahrnehmungsschwelle betrug im Mittel 21.5 mmHg (SD: 5.5 mmHg) bei Gesunden und 16.4 mmHg (SD: 6.4 mmHg) bei Reizdarmpatienten. Der Unterschied war nicht signifikant ($t < 1$).

(2) rektale Stimulation

Folgende Intensitäten für die rektale Stimulation wurden anhand der Wahrnehmungsschwellen individuell festgelegt: *subliminal* (Wahrnehmungsschwelle – 10 mmHg), *liminal* (Wahrnehmungsschwelle) und *supraliminal* (Wahrnehmungsschwelle + 10 mmHg). Lag die Wahrnehmungsschwelle unter 15 mmHg, so wurden die drei Intensitäten mit 5, 15 und 25 mmHg festgesetzt, um noch vernünftige Intervalle zwischen den Intensitäten zu garantieren. In den Pausen zwischen den Stimulationen wurde der Ballon entleert bis auf einen Restdruck von 1 mmHg. Damit wurde sichergestellt, daß der Ballon der Darmwand anlag und bei der Inflation das geringstmögliche Volumen bewegt werden mußte. Der Inflationsvorgang dauerte bis zu zwei

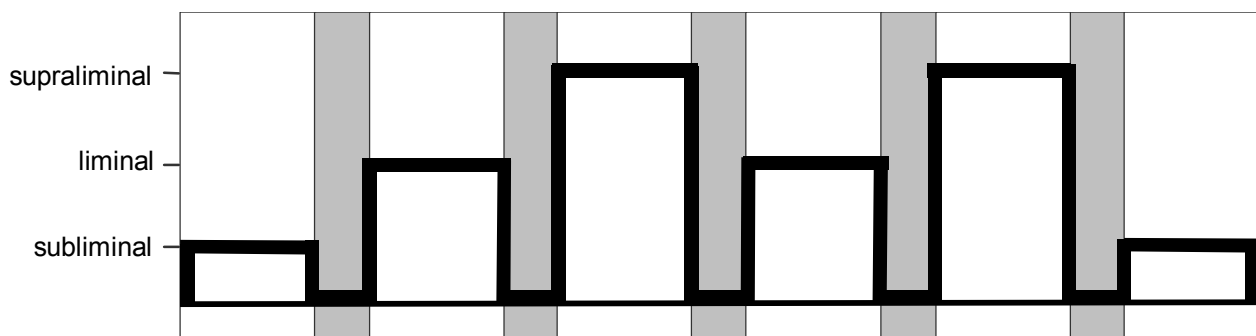


Abb. 3.4-1: Abfolge der rektalen Stimuli während der fMRT-Messung

Sekunden. Die Stimuli wurden pseudorandomisiert wie in Abb. 3.4-1 gezeigt präsentiert. Jeder Stimulus dauerte 60 Sekunden, jede Pause 24 Sekunden.

3.4 funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die Kernspintomographie ist ein nichtinvasives, bildgebendes Verfahren und vor allem zur Darstellung von Weichteilen geeignet. Durch die Einführung der BOLD-Technik (sogenanntes *funktionelles MRT*) ist sie zu einem unentbehrlichen Instrument der Neurowissenschaften geworden.

3.4.1 Überblick über die Magnetresonanztomographie

Das Phänomen der Kernspinresonanz wurde 1946 von zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander beschrieben (Bloch, 1946; Purcell, Torrey, & Pound, 1946). 1971 konnte gezeigt werden, daß dieses Verfahren geeignet ist, um gesundes von neoplastischem Gewebe zu unterscheiden (Damadian, 1971), und kurz darauf wurde die erste gelungene MR-Bildrekonstruktion veröffentlicht (Lauterbur, 1973). Durch den Einsatz von numerischen Rekonstruktionsverfahren wie in der Computertomographie konnte sich die MRT etwa zehn Jahre später als klinisches Verfahren etablieren.

Im Folgenden werden einige Grundlagen der MRT kurz vorgestellt (für einen Überblick siehe (Wehrli, 1992; Wood, 1992).

In einem Magnetfeld richten sich Atome mit ungradzahliger Ordnungszahl aus (sog. *magnetische Suszeptibilität*) und kreiseln um die Feldlinien. Die Geschwindigkeit dieses Kreiselns heißt *Larmorfrequenz*. Die Ausrichtung der Atome ist dabei entweder parallel oder antiparallel zum angelegten Magnetfeld. Der parallele Zustand ist energetisch etwas günstiger als der antiparallele, so daß mehr Atomkerne in paralleler Richtung magnetisiert sind und ein Nettomagnetfeld resultiert. Magnetresonanz entsteht, wenn ein transversales Feld mit der Larmorfrequenz angelegt wird. Je nach Amplitude und Zeitdauer werden die Magnetvektoren um einen bestimmten Winkel (*flip angle*) ausgelenkt. Dadurch entsteht eine Transversalmagnetisierung, die nach Ende des Feldimpulses mit einer Zeitkonstante T_2 exponentiell abnimmt (*Spin-Spin-* oder *transversale Relaxation*). T_2 ist materialabhängig. Gleichzeitig nimmt die longitudinale Magnetisierung zu. Grund dafür ist einerseits die Abnahme der Transversalmagnetisierung. Ein weiterer Prozess ist die Resonanzabsorption des transversalen Feldes, die einige Atomkerne nicht auslenkt, sondern in einen antiparallelen Zustand versetzt. Um nach Ende des transversalen Feldimpulses wieder in den energetisch

günstigeren Zustand überzugehen, muß Energie an die Umgebung abgegeben werden (*Spin-Gitter-* oder *longitudinale Relaxation*). Die Zeitkonstante T_1 , mit der dieser Energietransfer sich vollzieht, ist ebenfalls materialabhängig. Die Relaxationsvorgänge können als Feldänderung gemessen werden. Für eine Bildrekonstruktion muß erreicht werden, daß nur die Relaxation eines bestimmten Ortes im Raum gemessen wird. Dafür werden sogenannte *Gradienten* verwendet, d.h. das magnetische Feld verändert sich linear längs einer der drei Raumachsen.

Eine Meßsequenz wird vor allem durch die Parameter TE und TR beschrieben. Die Echozeit TE gibt an, wieviel Zeit vom Auslenkungsimpuls bis zur Messung des Echos verstreicht. Die Relaxationszeit TR gibt an, nach welcher Zeit das nächste Bild folgt. Durch geeignete Wahl dieser Zeiten können die T_1 - und T_2 -Kontraste zwischen den Geweben maximiert werden.

3.4.2 BOLD-Technik

Wie andere funktionelle Neuroimaging-Techniken (Villringer & Dirnagl, 1995) beruht die BOLD-Technik auf der Annahme eines Zusammenhangs von neuronaler Aktivität und zerebralem Blutfluß, der sogenannten *neurovaskulären Kopplung*. Gegenüber den konkurrierenden Techniken PET und SPECT hat sie den entscheidenden Vorteil, daß sie keine Tracer benötigt und eine bessere räumliche Auflösung ermöglicht (Sanders & Orrison jr., 1995).

Ogawa entdeckte bei Gradienten-Echo-Sequenzen ein Artefakt (Ogawa, Lee, Nayak, & Glynn, 1990), das sich auf die unterschiedliche magnetische Suszeptibilität (vgl. Kap. 3.4.1) von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut zurückführen ließ (Pauling & Coryell, 1936). Desoxyhämoglobin wirkt als natürliches paramagnetisches Kontrastmittel, das das statische Magnetfeld lokal beeinflusst (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990; Ogawa & Lee, 1990). Die BOLD (blood oxygene level dependent)-Technik wurde in den folgenden Jahren entwickelt und stellt einen Bildkontrast dar, der von der Hämoglobin-Oxygenierung in zerebralen Gefäßen, vom Blutfluß und vom Blutvolumen abhängt (Aine, 1995; Logothetis, 2003). Der BOLD-Kontrast korreliert mit zerebraler Aktivität. Es ließ sich zeigen, daß eine stimulationsabhängige Blutflußantwort nach etwa zwei Sekunden einsetzt, nach 6-12 Sekunden ihr Maximum erreicht und nach Beendigung der Stimulation in einem ähnlichen Zeitraum wieder abklingt, wobei häufig ein Absinken des BOLD-Signals unter den Ausgangswert zu beobachten ist, ebenso wie eine Verringerung des BOLD-Signals in den ersten zwei Sekunden nach Beginn der Stimulation. Das typische stimulusabhängige BOLD-Signal spiegelt ein Sauerstoffangebot wieder, das über den lokalen Bedarf hinausgeht. Die physiologischen und biochemischen Vorgänge, die zu dieser hämodynamischen Antwort führen, sind im einzelnen aber noch nicht geklärt (Logothetis, 2003).

Welche neuronalen Vorgänge dagegen die hämodynamische Antwort auslösen oder mit ihr korrelieren, ist Gegenstand einer anhaltenden Debatte. Mit Hilfe von Einzelzellaufzeichnungen konnte gezeigt werden, daß die Frequenz von Einzelzellimpulsen, sogenannten *spikes*, mit dem BOLD-Signal linear zusammenhängt (Heeger, Huk, Geisler, & Albrecht, 2000; Rees, Friston, & Koch, 2000; Smith et al., 2002). Logothetis fand dagegen eine bessere Korrelation des BOLD-Signals mit Zellgruppenaufzeichnungen (*multi-unit activity, MUA*) als mit *spikes* (Logothetis, Pauls, Augath, Trinath, & Oeltermann, 2001). *Spikes* stellen Aktionspotentiale einzelner, vor allem großer Neurone dar, die Axone in andere Hirnregionen senden. Aufzeichnungen von Nervengruppen dagegen stellen dendritische Membranaktivität dar, die durch postsynaptische Aktivität und Aktivität von Interneuronen hervorgerufen wird. In der Regel korrelieren Einzelzell- und Zellgruppenaufzeichnungen, denn Membranaktivität in einem Areal führt typischerweise zu einem Ausgangssignal aus diesem Areal, das sich elektrophysiologisch in Form von *spike*-Potentialen ableiten läßt. In bestimmten experimentellen Anordnungen können diese Vorgänge aber dissoziiert sein. Wenn beispielsweise gleichzeitig exzitatorische und inhibitorische Eingänge eines Areals stimuliert werden, ist diese Neuronengruppe nach außen stumm. In einer entsprechenden cerebellaren Anordnung, die *spikes* vollständig unterdrückte, konnte gezeigt werden, daß der cerebellare Blutfluß – gemessen mit Laserdoppler-Flußmessung – mit *MUA*, also Membranaktivität, korreliert (Mathiesen, Caesar, Akgören, & Lauritzen, 1998; Mathiesen, Caesar, & Lauritzen, 2000). Für das BOLD-Signals scheint Gleiches zu gelten (Logothetis, 2003). Daraus folgt, daß das BOLD-Signal Eingangssignale und Signale von Interneuronen widerspiegelt, die in der Regel – aber nicht zwangsläufig – zu einem Ausgangssignal der entsprechenden Neuronenpopulation führen (Logothetis, 2003).

Während also ein gutes Modell für den BOLD-Signalanstieg existiert, ist unklar, wie eine Abnahme des BOLD-Signals zu interpretieren ist, die von manchen Arbeitsgruppen im Bereich der rektalen Perzeptionsforschung mit dem Begriff *deactivation* beschrieben wird, was eine stimulusabhängige neuronale Minderaktivität nahelegt (Bonaz et al., 2002c). Diese Interpretation ist aber keinesfalls bewiesen. Grundsätzlich sind drei Möglichkeiten der Erklärung eines negativen BOLD-Signals vorgeschlagen worden (Wade, 2002): (a) eine neuronale Minderaktivität, die aufgrund der neurovaskulären Kopplung zu vermindertem cerebralem Blutfluß führt; (b) eine verstärkte Blutflußaktivität in benachbarten Arealen, die zu einem *steal*-Phänomen führt, also einem passiv verminderten Blutfluß; oder (c) eine neurovaskuläre Entkopplung, die unter cerebraler Aktivierung und damit vermehrtem Sauerstoffverbrauch bei fehlender Blutflußantwort zu einem Anstieg der Desoxyhämoglobinkonzentration und damit zu

einem negativen BOLD-Signal – jedoch anders als bei den vorgenannten Hypothesen nicht zu einer Blutflußabnahme – führt.

Der Abfall des BOLD-Signals zu Beginn einer Stimulation ist als solche kurzfristige neurovaskuläre Entkopplung erklärt worden. An einem Patienten mit gestörter cerebrovaskulärer Reservekapazität (und damit fehlender neurovaskulärer Kopplung) konnte gezeigt werden, daß in der betroffenen Hemisphäre der Abfall des BOLD-Signals während der gesamten Stimulationsdauer persistierte, was diese Hypothese stützt (Röther et al., 2002).

Persistierende negative BOLD-Antwort wird jedoch auch bei gesunden Probanden häufig beobachtet, paradigmatisch in visuellen Arealen bei visueller Stimulation. Aufgrund der Ähnlichkeit der Zeitverläufe der positiven und negativen Antwort ist neuronale Minderaktivität als Hintergrund des negativen BOLD-Signals vorgeschlagen worden, analog zur Mehraktivität als Hintergrund des positiven Signals (Shmuel et al., 2002). Hierfür gibt es jedoch bislang keine weiteren Hinweise.

Im Gegenteil: in einer tierexperimentellen Studie konnte in einer ähnlichen Anordnung gezeigt werden, daß parallel zum negativen BOLD-Signal der lokale cerebrale Blutfluß in bestimmten Arealen verringert ist (Harel, Lee, Nagaoka, Kim, & Kim, 2002). Neurovaskuläre Entkopplung scheidet hier als Erklärung aus (denn dann sollte der Blutfluß gleich bleiben). Handelt es sich also um neuronale Minderaktivität oder ein um *steal*-Phänomen? Positive und negative BOLD-Signale wurden beide aus Bereichen empfangen, in denen bei visueller Stimulation vermehrte Spiking-Aktivität vorkommt. Das ist ein starker Hinweis gegen eine neuronale Minderaktivität als Ursache des negativen BOLD-Signals und für eine vaskuläre Ursache im Sinne eines *steal*-Phänomens.

Abschließend kann diese Frage allerdings nur durch gleichzeitige Ableitung von Spike- oder MUA-Aktivität und BOLD-Signal beantwortet werden (Wade, 2002). Jedenfalls darf im Hinblick auf diese Ergebnisse ein negatives BOLD-Signal nicht als neuronale „Deaktivierung“ interpretiert werden.

3.4.3 Datenaquisition

Zum besseren Verständnis sind einige in diesem Abschnitt verwendete Begriffe in Tab. 3.4-1 definiert.

Alle Messungen wurden auf einem 1,5 T-Ganzkörperkernspintomographen (Siemens Magnetom Vision; Siemens, Erlangen) durchgeführt. Die Probanden lagen auf dem Rücken mit um 30°

Tab. 3.4-1: Definition der wichtigsten Begriffe bei der Datenaquisition

Schicht	eine Ebene in einem Datensatz
Field of View (FOV)	Zusammenfassung aller Schichten in einem Datensatz
Bild	Daten, die zu einem Zeitpunkt in einer Schicht gemessen werden
Volume	Daten, die zu einem Zeitpunkt im FOV gemessen werden, d.h. alle Bilder, die zu einem Zeitpunkt aufgenommen werden
Run/Datensatz	alle Volumes, die in einer zusammenhängenden Folge aufgenommen werden
Sequenz	MRT-Steuerprogramm für einen Run

angezogenen Beinen, um einen belastungsfreien Verlauf des rektalen Katheters zu gewährleisten und um beim langen Liegen die Lendenwirbelsäule zu entlasten. Die Probanden waren mit einer Decke zugedeckt. Um Artefakte durch Kopfbewegungen zu minimieren, ruhte der Kopf der Probanden innerhalb der Kopfspule auf einem Vakuumkissen, das mit einem weichen Tuch ausgekleidet war. Bei jedem Meßtermin wurden folgende Datensätze aufgenommen:

Scout

Als orientierendes Bild wurde zunächst ein Scout aufgenommen, der aus einem axialen, einem koronaren und einem sagittalen Bild besteht und zur Positionierung der Schichtführung diente wie in Abb. 3.4-2 gezeigt.

Anatomische Referenzbilder (T2-gewichtet)

Als anatomische Referenz für die funktionellen Aufnahmen wurde eine T2-gewichtete Sequenz mit je 256×256 Pixeln in 16 Schichten aufgenommen. Die Referenzbilder dienten dazu, die funktionellen Daten in den 3D-Datensatz einzupassen. Daher war die Schichtführung die gleiche wie bei den funktionellen Aufnahmen, durch die größere Pixelzahl konnte eine bessere Auflösung erreicht werden, was das Einpassen erleichtert. Die Meßparameter sind für alle Datensätze in Tab. 3.4-2 zusammengefaßt. Die Schichten waren um ca. 45° gegenüber der Verbindungslinie zwischen der Commissura anterior und posterior (AC-PC-Linie) gekippt wie in Abb. 3.4-1 dargestellt.

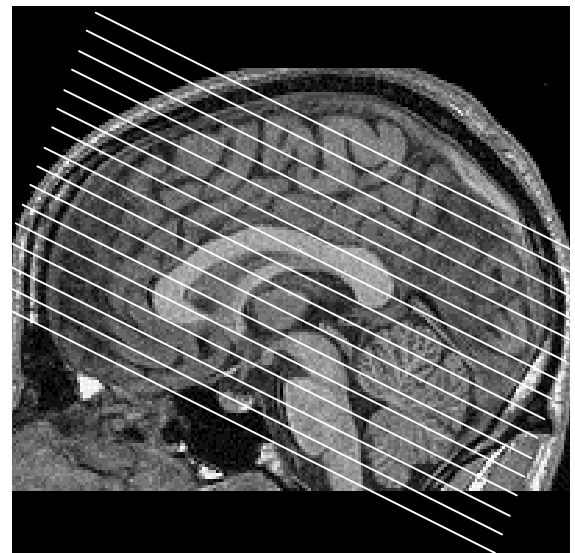


Abb. 3.4-2: Schichtführung bei T2-gewichteten Referenzbildern und bei den funktionellen Aufnahmen, dargestellt am sagittalen Scout

Tab. 3.4-2: Übersicht über die Parameter der verschiedenen MRT-Sequenzen

	funktionelle Runs	anatomische Referenzbilder (T2)	3D Datensatz (T1)
Anzahl der Schichten	16	16	160
Schichtdicke	6 mm (0,6 mm Zwischenraum)	6 mm (0,6 mm Zwischenraum)	1 mm
Schichtorientierung	45° gegen AC-PC	45° gegen AC-PC	sagittal
Anzahl der Volumes	120	1	1
TR	0.96 ms	4500 ms	11.4 ms
TE	66 ms	128 ms	4.4 ms
FA	90°	180°	15°
FOV	230 × 230 mm ²	230 × 230 mm ²	256 × 256 mm
Matrix	128 × 128 Pixel	256 × 256 Pixel	256 × 256 Pixel
Voxelgröße	1.8 × 1.8 × 6 mm	0.9 × 0.9 × 6 mm	1 × 1 × 1 mm
Gesamtakquisitionsdauer	8 min.	49 sec.	7.57 min.

funktionelle Aufnahmen

Für die funktionellen Messungen wurde eine T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz verwendet, eine sogenannte *Multislice-Echoplanar-Imaging-Sequenz* oder *Multislice-EPI*. Dabei wurden die gleichen Schichten verwendet wie beim T1-gewichteten Referenzbild. Bei einer Aufnahmezeit von 4 Sekunden pro Volume wurden 120 Volumes in 8 Minuten aufgenommen. Im Rahmen einer anderen Studie wurde zunächst ein Run mit akustischer Stimulation über Kopfhörer vorgenommen. Dann folgte ein Run mit rektaler Stimulation wie in Kap. 3.3 beschrieben. In Tab. 3.4-3 ist das rektale Stimulationsprotokoll auf die fMRI-Volumes bezogen.

3D-Datensatz

Für jeden Probanden wurde ein 3D-Datensatz (sogenanntes *MP-Rage*) aufgenommen, das ist ein

Tab. 3.4-3: rektale Stimulationsprotokoll, bezogen auf die Volumes der funktionellen MRT-Sequenz. Die ersten drei Volumes (hier mit -2 bis 0 bezeichnet) wurden später aus der Auswertung ausgeschlossen.

Volume	Anzahl Volumes	Dauer in Sekunden	Stimulus
-2 - 0	3	12	subliminal
1 - 12	12	48	subliminal
13 - 18	6	24	Pause
19 - 33	15	60	liminal
34 - 39	6	24	Pause
40 - 54	15	60	supraliminal
55 - 60	6	24	Pause
61 - 75	15	60	liminal
76 - 81	6	24	Pause
82 - 96	15	60	supraliminal
97 - 102	6	24	Pause
103 - 117	15	60	subliminal
gesamt	120	480	

Tab. 3.4-4: Bei der Auswertung verwendete Dateinamen und Formate (### entspricht der Probandennummer); BV: BrainVoyager

Dateiname	Beschreibung
Projekt-Nr.-****.ima	fortlaufend nummerierte (****) Bilddatei im Format von Siemens Magnetom Vision
pgn###.amr	anatomisches Referenzvolumen im BV-Format
pgn###.vmr	3D-Volume im BV-Format
pgn###-*.stc	Slice Time Course: die nummerierten (*) Bilder einer Schicht in einem funktionellen Run
pgn###_rektal.fmr	Informationen über zusammengehörige .stc-Dateien
func_Proj.Nr._slice-2D.pos	2D-Koordinaten
3D_Projekt-Nr.pos	3D-Koordinaten
pgn###_2D3D.trf	Ausgangskoordinaten der 2D-3D-Anpassung
pgn###_2D3D_corr.trf	korrigierte Koordinaten der 2D-3D-Einpassung
pgn###_rot.trf	Koordinaten der Rotation um AC in die AC-PC-Achse
pgn###_tal.trf	Koordinaten der Größeneinpassung ins Talairachsystem
pgn###_rot.vmr	in die AC-PC-Achse rotiertes 3D-Volume
pgn###_tal.vmr	talairachisiertes 3D-Volume
pgn###_rektal.vtc	Volume Time Course: talairachisierte 3D-Rekonstruktion der funktionellen Daten
pgn###_rektal_System-kennung.vtc	vorverarbeitete VTC-Daten

hochauflösender Datensatz mit isometrischer Auflösung und einer Voxelgröße von $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$. Nur mit einem solchen Datensatz sind nachträglich oblique (d.h. gekippte) Schnittführungen ohne Bildschärfeverlust möglich. Das ermöglicht die Einpassung der Daten in den Talairach-Raum (Talairach & Tournoux, 1988), eine Standardisierung des Gehirns zu Vergleichszwecken. Die hohe Auflösung ermöglicht zudem eine exaktere Lokalisierung des BOLD-Signals. Diese Messung nahm ca. 8 Minuten in Anspruch.

3.4.4 Datenanalyse

Nach Transfer der Daten von der MRT-Workstation auf einen PC wurden alle Analysen mit dem fMRT-Auswertungsprogramm *BrainVoyager* (Goebel, 1996; Goebel, Khorram-Sefat, Muckli, Hacker, & Singer, 1998) unter Windows 2000 durchgeführt. Für Bewegungskorrektur und statistische Analysen wurde die Version 4.6 verwendet, alle anderen Funktionen wurden in der Version 4.3 ausgeführt.

Die verwendeten Dateinamen und Formate sind, um die Auswertung auch Nachhinein nachvollziehbar zu machen, in Tab. 3.4-4 zusammengefaßt.

(1) Datentransfer

Simultan zur Messung wurden die Daten automatisiert in ein Bandarchiv geschrieben. Nach Abschluß der Messung wurden die Daten per *File Transfer Protocol* von der UNIX-Workstation des Siemens Magnetom Vision auf einen räumlich getrennten PC übertragen.

(2) Datenumwandlung

Die Originaldaten wurden vom Siemens Magnetom Vision in einem spezifischen Dateiformat abgespeichert, das pro Datei ein Bild (d.h. eine Schicht) verwaltet. Pro Proband lagen also folgende Dateien vor:

Scout – 3; anatomische Referenzbilder – 16; funktionelle Daten rektale Stimulation – 1920 (120×16); 3D-Datensatz – 160, also insgesamt 2099 Bilder

Diese Rohdaten wurden unter Angabe der ersten Bildnummer für jede Sequenz getrennt in BrainVoyager importiert. Die resultierenden Dateiformate sind in Tab. 3.4-4 zu finden. T2-gewichtete Referenzbilder und das 3D-Volume wurden in je einer Datei zusammengefaßt. Für die funktionellen Bilder wurde je eine Schicht über alle Messungen hinweg, also für den kompletten Run, in eine Datei geschrieben (.stc, *Slice Time Course*). Eine zusätzliche Datei enthält Informationen über alle .stc-Dateien. Dabei wurden die ersten drei Volumes eines funktionellen Runs ausgelassen, da hier Artefakte durch Einschwenkvorgänge des Magnetfeldes vorkommen. Beim Importieren wurde ansonsten die inhaltliche Information der Daten nicht geändert.

(3) Einpassung der Referenzdaten auf den 3D-Datensatz (2D-3D-Einpassung)

Der 3D-Datensatz wurde aufgenommen, um die Lokalisation von Aktivierungen im Talairach-Raum (s.u.) zu ermöglichen. Dazu ist es notwendig, die funktionellen Daten auf diesen 3D-Datensatz zu beziehen, also festzulegen, wie die funktionelle Schnittführung im 3D-Datensatz verläuft. Grundsätzlich speichert das Siemens Magnetom Vision automatisch die Schnittführung der funktionellen und 3D-Daten in Beziehung zum Scout ab. Aufgrund kleinerer Bewegungen der Probanden oder technischer Probleme können die resultierenden Koordinaten jedoch ungenau sein. Deswegen muß die Einpassung überprüft und ggf. korrigiert werden. Um diesen Vorgang zu erleichtern, wurde diese Einpassung anhand der T2-gewichteten anatomischen Referenzdaten vorgenommen, deren Schnittführung die gleiche war wie die der funktionellen

Daten, die aber eine doppelt so hohe Auflösung hatten und aufgrund der T2-Wichtung weniger anfällig waren für Suszeptibilitätsartefakte als die funktionellen EPI-Aufnahmen. Dabei geht man davon aus, daß aufgrund der zeitlichen Nähe die Bewegungsunschärfe zwischen T2-Daten und funktionellen Daten geringer ist als die zwischen funktionellen und 3D-Daten. Im BrainVoyer läßt sich aus einem 3D-Datensatz jede beliebige Schnittführung visualisieren und mit den T2-Bildern vergleichen, bis eine optimale Übereinstimmung erreicht war. Die resultierenden Koordinaten wurden in einer eigenen Datei abgespeichert (vgl. Tab. 3.4-4). Jede Korrektur der Einpassung wurde durch einen erfahrenden Radiologen (Dr. A. Pöllinger) überprüft.

(4) Talairachisierung der Daten

Anatomische Lokalisationsbestimmung in oblique geschnittenen Hirnbildern vorzunehmen ist ein schwieriges Unterfangen und erfordert ein großes Maß an Erfahrung. Die Abhängigkeit vom subjektiven Empfinden des Beurteilers macht einen Vergleich von Probanden oder gar unterschiedlichen Studien schwierig, zumal eine exakte Lokalisationsangabe mit den relativ groben zur Verfügung stehenden anatomischen Begriffen, aber auch mit feineren Einteilungen wie Brodmann-Arealen kaum möglich ist. Ohne exakte Lokalisationsangabe – und ohne die Möglichkeit, anhand der einzelnen Bilder Konferenzen abzuhalten, wie es im klinischen Kontext üblich ist – sind wissenschaftliche Aussagen kaum möglich. Aus solchen Erwägungen heraus hat sich in der Neuroimaging-Literatur die Verwendung einer Standardisierung eingebürgert, der wir – im Bewußtsein der damit verbundenen Probleme – folgen. Die Neurochirurgen Talairach und Tournoux entwickelten nach umfangreichen anatomischen Studien ihren Atlas (Talairach & Tournoux, 1988) als Hilfsmittel, um aufgrund von bildgebenden Verfahren im Hirn lokalisierte Herde stereotaktisch-chirurgisch, d.h. ohne direkte Sicht, auszuräumen. Die Standardisierung, die diesem Atlas zugrunde liegt, hat sich auch für die Neuroimaging-Literatur als praktikabel – wenngleich nicht optimal – herausgestellt. Die Einpassung von Hirnbildern in dieses System erfolgt anhand einer Referenzachse, der Verbindungslinie von *Comissura anterior* und *Comissura posterior*, der sogenannten AC-PC-Linie auf einem medianen Sagittalschnitt, der in MRT-Bildern anhand der *Falx cerebri* relativ einfach festzulegen ist. Nullpunkt des Talairach-Systems ist dabei die Comissura anterior. Die zweite, senkrecht zur AC-PC-Linie stehende Referenzachse liegt ebenfalls in der sagittalen Medianebene. Die dritte Achse im kartesischen Koordinatensystem ist damit als Senkrechte zu den beiden anderen Achsen festgelegt. Alle Koordinatenangaben erfolgen nun in Referenz zu den äußeren Hirngrenzen. Im BrainVoyager werden alle Hirngrenzen (vorderer und hinterer Pol, laterale Pole, oberer und unterer Cortexpol)

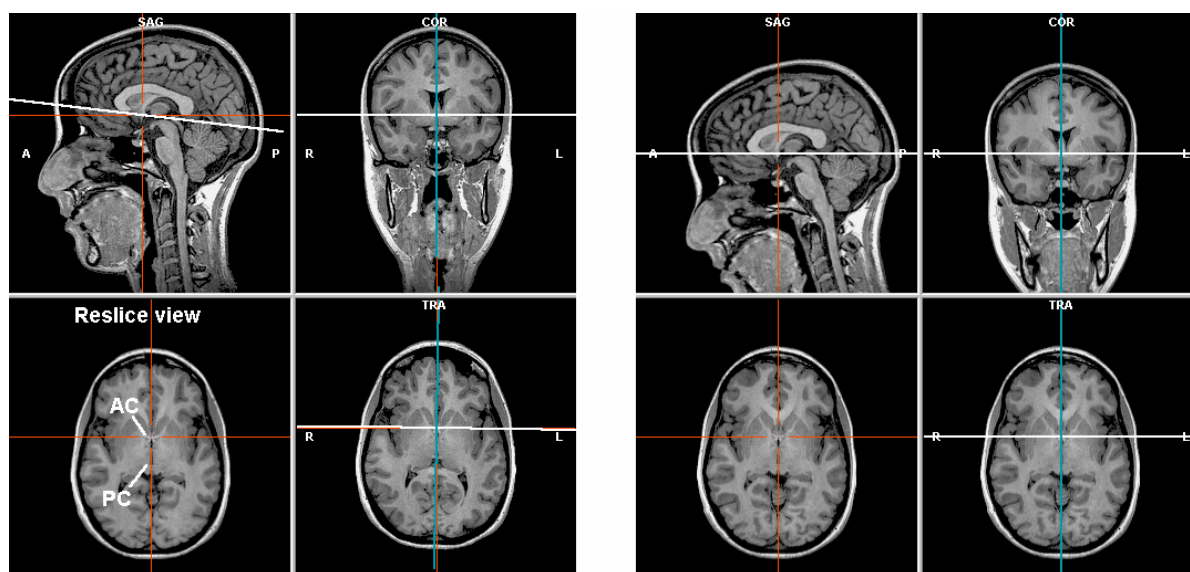


Abb. 3.4-3: Rotation eines 3D-Datensatzes ins Talairach-Koordinatensystem: links unrotierter Rohdatensatz mit Rotationsebenen, rechts fertig rotierter Datensatz

markiert und das Gehirn zur besseren Visualisierung numerisch gestreckt oder gestaucht, so daß es in ein vordefiniertes Gehirnvolumen paßt. Dabei wird die Voxelgröße entsprechend der Streckung oder Stauchung verändert. Bei der Interpretation muß natürlich berücksichtigt werden, daß ein individuelles Gehirn trotz Standardisierung seine individuellen Eigenschaften und Faltungen behält, die im Neocortex wesentlich ausgeprägter sind als in den älteren und tieferen Strukturen (Caviness jr., Lange, Makris, Herbert, & Kennedy, 1999), für deren Standardisierung das System von Talairach und Tournoux entwickelt wurde. Zudem können in diesem System keine zytoarchitektonischen (wie im Brodmann-System) oder neuropsychologischen, sondern nur grob anatomische Eigenschaften standardisiert werden, die damit wenig zusammenhängen (Caviness jr. et al., 1999).

In BrainVoyager ist die Talairachisierung in den zwei Schritte *Rotation*, d.h. Festlegung der AC-PC-Linie, und *Talairachisierung*, d.h. Größenfestlegung organisiert. Beide Schritte führen zu Koordinatendateien. Nach dem zweiten Schritt wird eine talairachisierte 3D-Datei berechnet (siehe Tab. 3.4-3). Die Rotation als fehleranfälliger Schritt wurde für jeden Probanden von einem erfahrenen Radiologen (Dr. A. Pöllinger) überprüft. Der Vorgang der Rotation und ein fertiger Datensatz sind in Abb. 3.4-3 und Abb. 3.4-4 gezeigt.

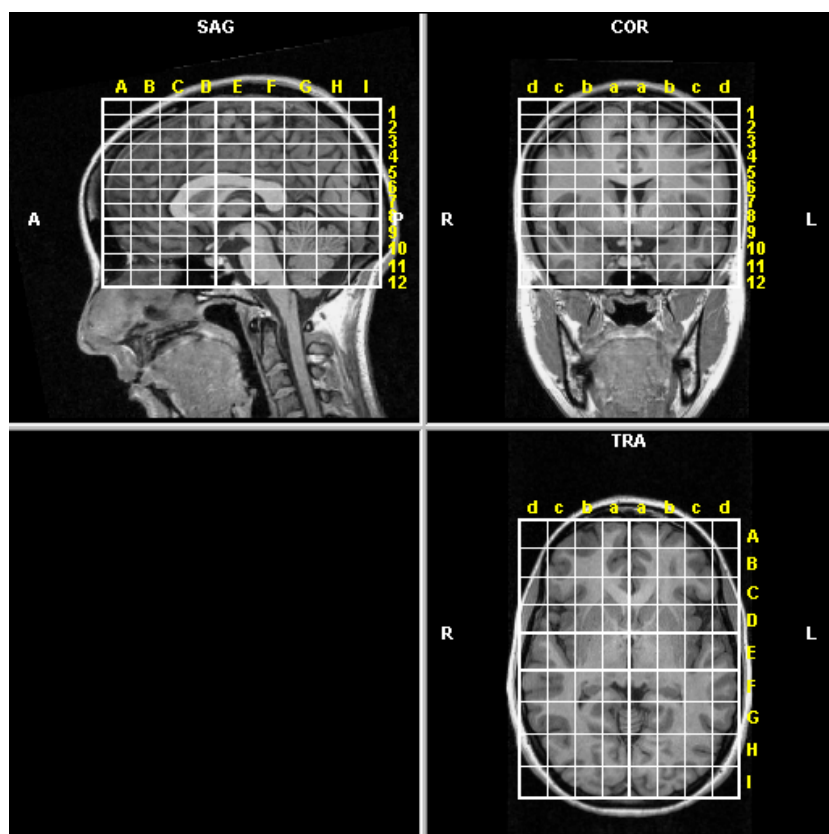


Abb. 3.4-4: In die AC-PC-Linie rotierter und ins Talairach-System eingepaßter 3D-Datensatz

(5) 3D-Rekonstruktion der funktionellen Daten

In einem letzten Schritt wurden die funktionellen Daten als 3D-Datensatz rekonstruiert. Dabei wurden mit Hilfe der 2D-3D-Einpassung die funktionellen Daten auf korrespondierende Voxel im (an dieser Stelle noch isometrisch aufgelösten) 3D-Datensatz bezogen und nachfolgend anhand der vorgegebenen Koordinaten der Talairachisierung (s.o.) in den Talairach-Raum übertragen. Das resultierende Dateiformat ist in Tab. 3.4-4 aufgeführt. Dieser Datensatz ließ sich in

Form eines Films abspielen und damit visuell auf Bewegungsartefakte kontrollieren.

(6) Datenvorverarbeitung

Um die Datenqualität zu erhöhen wurde ausgehend von der 3D-Rekonstruktion der funktionellen Daten eine Vorverarbeitung und Filterung durchgeführt. Dazu gehörte die Erkennung und Korrektur von Kopfbewegungen, die räumliche Glättung der Daten, die Entfernung eines linearen Trends und die Hochpassfilterung. Durch die Datenvorverarbeitung entstand ein neues .vtc-File (vgl. Tab. 3.4-4). Anhand eines Films ließ sich der Effekt der Datenvorverarbeitung kontrollieren und ggf. resultierende Artefakte (v.a. Bewegungsartefakte) feststellen.

Bewegungskorrektur: Die BOLD-Technik ist sehr sensitiv für jede Art von Bewegungen. So können auch kleinste Kopfbewegungen des Probanden, wie sich auch bei aufwändiger Lagerung nicht immer verhindern lassen, zu einem Signalanstieg führen oder umgekehrt einen Signalanstieg verdecken und damit zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen führen. Ein mathematischer Algorithmus kann Bewegungen kompensieren, indem die Daten relativ zu einem Referenzbild ausgerichtet werden. Die hier verwendete Bewegungskorrektur geht von

einem .vtc-File aus und erkennt anhand einer Stichprobe der Vordergrundvoxel (*reduced data*) Kopfbewegungen in Referenz zum ersten Volume. Diese Voxelstichprobe wird mit einem iterativen Algorithmus (*Levenberg-Marquard-Algorithmus* mit maximal 100 Iterationen) dem ersten Bild angepaßt, bis eine optimale Übereinstimmung erreicht ist. Hintergrundvoxel mit einer niedrigen Signalintensität (< 100) werden hierbei komplett ignoriert. Erkannte Bewegungen werden in drei Rotationsachsen und drei Bewegungsrichtungen ausgedrückt und das Volume rückberechnet. Da die resultierenden Bilder zwischen den tatsächlich aufgenommenen Schichten liegen können, müssen die Zwischenräume zwischen den Schichten trilinear interpoliert werden. Da häufig kontinuierliche Bewegungen beobachtet werden, beginnt der Algorithmus mit dem letzten Volume. Die hier errechneten Korrekturwerte werden als Startparameter für das davor liegende Volume verwendet.

Datenglättung: Mit einem Gauss-Filter wurde eine räumliche Glättung der Daten durchgeführt. Der räumlichen Glättung liegt die Annahme zugrunde, daß aktivierte Hirnareale in fMRT-Bildern aktivierten Clustern entsprechen, die mehrere Voxel groß sind. Das heißt, daß die Zeitverläufe benachbarter Voxel korreliert sind. Mit einer räumlichen Glättung werden die korrelierten Zeitverläufe benachbarter Voxel gegenüber dem Rauschen verstärkt. Durchgeführt wurde die räumliche Glättung mit einem *3D-Gauss-Filter* und einer *Kernelweite* von 4 mm.

Korrektur eines linearen Trends: In fMRT-Daten weist der Zeitverlauf des BOLD-Signals häufig einen linearen oder nichtlinearen Trend auf, d.h. das Basissignal eines Voxels befindet sich zum Ende der Messungen auf einem höheren oder niedrigeren Niveau als zu Beginn. Dadurch können stimulationsabhängige Signalunterschiede verstärkt oder verdeckt werden. Daher sollte dieser Trend vor der Datenanalyse eliminiert werden. Hierfür wurde für jede Schicht eine lineare Regression berechnet und die Daten anhand der Regressionsgleichung residualisiert, d.h. die Differenz zur Regressionsgeraden berechnet und damit ein linearer Trend entfernt.

Hochpaßfilterung: Mit Hilfe eines Hochpaßfilters mit langsamer Grenzfrequenz können langsame Signaländerungen eliminiert werden, wie sie für nichtlineare Trends typisch sind. Als Grenzfrequenz wurde hierbei 0.00625 Hz (entspricht *3 cycles per time course*) gewählt.

(7) statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte auf der Grundlage des Stimulationsprotokolls, das für jede Stimulusintensität eine bestimmte Anzahl von fMRT-Volumes vorsah. Das BOLD-Signal beginnt und endet, wie in Kap. 3.4.2 beschrieben, mit einer Zeitverzögerung von einigen

Sekunden. Hinzu kommt die Zeit, die vom Beginn des Stimulus bis zum vollständigen Druckaufbau im rektalen Ballon verstreicht. Diese Zeitverzögerung führt zwangsläufig zu einer Unschärfe oder einem fehlenden Signal während der ersten zwei Volumes eines Stimulationsblocks. Es existieren Modelle, die Zeitverzögerung des BOLD-Signals in die statistische Auswertung einzubeziehen. Diese Modelle sind aber stark hypothesenbasiert. Über den Zeitverlauf des BOLD-Signals in Reaktion auf rektale Stimulation lagen zum Zeitpunkt der Datenanalyse nur wenige Berichte vor. Da in unserem Fall nur wenige, aber längere Stimulationsblöcke verwendet wurden, entschieden wir auf eine solche Korrektur zu verzichten und für die statistische Auswertung ein ideales Rechtecksignal als H_1 zu postulieren. Ein solches Vorgehen ist konservativ und begünstigt die Nullhypothese.

Mit Hilfe des allgemeinen linearen Modells (*General Linear Model, GLM*) wurden in BrainVoyager Kontraste zwischen einzelnen Abstufungen der Stimulusintensität berechnet. Das entspricht, da das GLM lediglich eine mathematische Verallgemeinerung verschiedener statistischer Ansätze ist, in diesem Fall inhaltlich und algebraisch der Berechnung von zweiseitigen t -Tests. Für jedes Voxel wurden vier nicht orthogonale Kontraste betrachtet, nämlich jede Intensitätsstufe vs. Pause sowie supraliminal vs. subliminal. Als kritische p -Werte wurden – analog zu vergleichbaren Arbeiten (Hobday et al., 2001; Poellinger et al., 2001) – $p < .01$ für Auswertung einzelner Probanden und $p < .001$ für Gruppenauswertungen definiert. Das entspricht einem konservativeren Ansatz als die meisten der unter Kap. 2.3 besprochenen Studien, d.h. die Wahrscheinlichkeit Aktivierungen zu entdecken, ist geringer. Dafür sinkt das Risiko, Rauschen als Aktivierung fehlzuinterpretieren.

Für die Kontraste gegen Pause wurden ausschließlich positive t -Werte ausgewertet, d.h. Zunahmen des BOLD-Signals über den Ausgangswert (entsprechend positiven *beta*-Gewichten im GLM). Abnahmen des BOLD-Signals wurden aufgrund der in Kap. 3.4.2 beschriebenen Interpretationsproblemen nicht ausgewertet. Für den Kontrast supraliminal vs. subliminal wurden positive und negative t -Werte in die Auswertung miteinbezogen, da hier Unterschiede zwischen zwei unterschiedlichen Sets von Aktivierungen festgestellt werden sollten, die sowohl mit stärkerer Aktivierung in der einen wie in der anderen Stimulationsbedingung einhergehen können. Ausgewertet wurden ausschließlich Cluster, in denen mindestens 6 benachbarte Voxel einen p -Wert unter dem kritischen Wert aufwiesen und damit als aktiviert definiert waren. Dem liegt – wie bei der räumlichen Gauss-Filterung, vgl. Kap. 3.4.3 – die Annahme zugrunde, daß die hämodynamische Antwort auf neuronale Aktivität in der Regel breiter ist als eine Voxelgröße und Einzelvoxelaktivierungen daher als Artefakt betrachtet werden können.

Für den Gruppenvergleich wurden drei Prädiktoren für die Interaktion Gruppe \times Stimulusintensität so effektkodiert, daß jeder Prädiktor für einen stärkeren Signalanstieg in einer der drei Bedingungen vs. Pause in der Gesundengruppe stand. Dabei wurden einmal positive *beta*-Gewichte ausgewertet (in der verwendeten Kodierung entsprechend stärkerer Aktivierung bei Gesunden) und einmal negative Gewichte (entsprechend stärkerer Aktivierung bei Patienten).

Die als aktiviert definierten Voxelcluster wurden innerhalb des anatomischen talairachisierten 3D-Datensatzes farblich markiert und damit einer anatomischen Analyse und Lokalisationsangabe zugänglich gemacht. Ausgewertet wurden ausschließlich Aktivierungen in vorher definierten Regions of Interest. Von Aktivierungsclustern, die sich über einen weiteren Bereich erstreckten, wurde jeweils nur der Teil analysiert, der sich innerhalb der Region of Interest befand.

3.4.5 Regions of Interest

Ausgehend von den in Kap. 2 beschriebenen Verarbeitungsbahnen viszeraler Signale wurden 12 Regions of Interest (RoI) festgelegt. Für alle RoIs gilt, daß sie in mindestens drei Vorarbeiten bei supraliminaler Stimulation beschrieben wurden oder aus theoretischen Gründen betrachtet werden (S2, Amygdala, Hippocampus). Die RoIs sind im Einzelnen: im spinothalamischen Pfad die lateral-posterioren Thalamuskern (Th), der primäre (S1, BA 1-3) und der sekundäre (S2, BA 42) somatosensorische Cortex; im vagalen Pfad die Insula (In, aufgeteilt in zwei Gebiete), das anteriore Cingulum (ACC, aufgeteilt in zwei Gebiete), drei präfrontale Areale (BA10, BA11 und BA46) und ein damit eng verschaltetes parietales Gebiet (BA7), und im Temporallappen die Amygdala (Amy) und der Hippocampus (HC). Als Grundlage hierfür dienten die in den Talairach-Raum überführten 3D-Aufnahmen mit einer Voxelgröße von $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$. Für alle Rindenareale gilt, daß sie sich auf die graue Substanz beschränken. Bei Aktivitätsclustern, die sich über mehrere Areale oder in die weiße Substanz erstrecken, wurden nur diejenigen Voxel ausgewertet, die innerhalb eines RoI liegen, und die Clustergröße ist entsprechend korrigiert angegeben.

Die Areale wurden wie folgt definiert:

lateral-posteriorer Thalamus (Thal): Die lateral-posterioren Thalamuskern wurden primär anhand ihrer Talairach-Koordinaten definiert. Die betrachtete ROI erstreckte sich mediolateral von $|x| = 7$ bis $|x| = 20$. Als anterioposteriore Grenzen wurden $y = -12$ und $y = -30$ festgelegt. Lediglich die craniocaudale Ausdehnung wurde direkt visualisiert, wobei als absolute Grenzen die Koordinaten $z = -3$ und $z = 17$ festgelegt wurden.

Somatosensorischer Cortex (S1): Zunächst wurde der Gyrus praecentralis anhand des von (Yousry et al., 1997) beschriebenen *knob* im horizontalen Schnitt visuell identifiziert. Dann wurde der Gyrus postcentralis aufgesucht und entlang des Sulcus centralis nach cranial bis zum superioren Cortexpol und nach caudal bis zu einer horizontalen Schicht bei $z = 24$ verfolgt. Die oberste Schicht der funktionellen Aufnahmen lag in S1 im Bereich $z = 60$ bis $z = 65$, so daß hier keine Aktivierungen mehr entdeckt werden können.

Somatosensorischer Cortex (S2, parietales Operculum: BA43 und Teile von BA40): Das parietale Operculum wurde anhand vorgegebener Grenzen visuell direkt identifiziert. Als Startkoordinaten für die Identifikation dienten die koronaren Schichten von $y = 16$ bis zur posterioren Insula.

Insula (antIn und postIn): Die Insula konnte in den koronaren Schichten visuell erkannt und unter Zuhilfenahme der axialen Schnitte in ihrer gesamten anterioposterioren Ausdehnung identifiziert werden. Dabei diente als vordere Begrenzung der anterioren Insula der am weitesten anterior sichtbare Teil der Insula, als hintere Begrenzung der Koronarschnitt durch die Commissura anterior ($y = 3$). Die posteriore Insula wurde in anterior-posteriorer Richtung von einer Koronarschicht hinter der Commissura anterior ($y = 2$) bis zum am weitesten posterior sichtbaren Teil der Insula definiert (Poellinger et al., 2001).

anteriores Cingulum (anteriöer cingulärer Gyrus: antCG und amCG): Das Cingulum wurde in vier Untereinheiten gegliedert: (1) anteriores cingulärer Gyrus (antCG), das posterior von einer koronaren Schicht, die vertikal durch unmittelbar vor der anterioren Begrenzung des Genu corporis callosi verläuft. (2) den vorderen Teil des mittleren Cingulumabschnittes (amCG), der sich vom Genu corporis bis zu einer koronaren Schicht erstreckt und die durch die Commissura anterior als ein Punkt dieser Schicht definiert ist (Poellinger et al., 2001). Cingulum im engeren Sinne (BA24) und paracingulärer Cortex (BA32) wurden für beide Abschnitte getrennt ausgewertet.

Tab. 3.4-5: Talairach-Koordinaten der Region of Interest BA46

y	z
< 45	0 bis 32
< 40	0 bis 24
< 35	14 bis 28
< 32	14 bis 24
< 28	18 bis 33

präfrontale Areale: Im Präfrontalcortex wurden BA10, BA11 und BA46 als RoI betrachtet. BA 10 wurde unter Zuhilfenahme des Talairach-Atlas visuell in den horizontalen Schichten identifiziert. BA 46 wurde innerhalb vorgegebener Talairach-Koordinaten anhand eines Atlases identifiziert (vgl. Tab. 3.4-5). BA11 wurde visuell unter Vergleich mit einem Talairach-Atlas identifiziert. Als Startkoordinaten diente dabei die koronare Begrenzung $y = 16$.

Temporo-parietale Kreuzung: BA 7 wurde zwischen den koronaren Schichten mit den Koordinaten $y = -35$ und $y = -75$ unter Zuhilfenahme eines Talairach-Atlas visualisiert.

Amygdala: Die Amygdala wurde bei $y = -4$ zwischen $x = 15$ und $x = 35$ sowie $z = -10$ und $z = -20$ (entsprechend dem Rasterquadrat b10) visuell identifiziert und nach anterior sowie nach posterior bis $y = -10$ verfolgt.

Hippocampus: Der Hippocampus wurde ab $y = -12$ zunächst im gleichen Rasterquadrat wie die Amygdala identifiziert und im Verlauf nach posterior bis $y = -33$ verfolgt.

4 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind orientierend in Tab. 4-1 zusammengefaßt und werden im Folgenden diskutiert. Aktivierungen werden nach Arealen geordnet in Tabellen berichtet und ergänzend besprochen. Gruppenunterschiede sind in einem weiteren Abschnitt zusammengefaßt.

Für alle Aktivitätscluster der Gruppenauswertung wurde der prozentuale Signalanstieg (*percent signal change*) berechnet. Lag der Signalanstieg bei nur ein oder zwei Probanden pro Gruppe über 1% und betrug der nächstkleinere Wert weniger als die Hälfte dessen, so wurden die Werte über 1% als Ausreißer definiert. Hier wurde überprüft, ob unter Herausrechnen dieser Probanden immer noch ein Signalanstieg resultierte. Berichtet wird dieser korrigierte Signalanstieg (d.h. der Gesamtsignalanstieg liegt deutlich höher als angegeben). Cluster, bei denen dies nicht der Fall ist, werden unter dem Punkt „Ausreißer“ berichtet. Signalanstiege über 4% wurden als Artefakte angesehen. Solche Artefakte kamen ausschließlich in BA7 bei dem Probanden *pgn005* vor, der für dieses Areal aus allen Analysen ausgeschlossen wurde.

Tab. 4-1: Aktivierungen in der Gruppenauswertung ($p < .001$) bzw. den Einzelauswertungen ($p < .01$) in den vordefinierten *Regions of Interest*. Einzelheiten sind in weiteren Tabellen bzw. im Text aufgeführt. BA7: Auswertung unter Ausschluß von pgn005, siehe Text.

Areal	Gesunde						IBS-Patienten					
	subliminal		liminal		supraliminal		subliminal		liminal		supraliminal	
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
Thalamus	-	-	-	-	x	x	-	-	-	-	x	-
	0/8	0/8	0/8	1/8	5/8	7/8	0/8	0/8	1/8	1/8	4/8	4/8
S1	-	-	-	-	x	x	-	-	x	-	-	-
	3/8	5/8	4/8	4/8	7/8	8/8	5/8	1/8	4/8	4/8	7/8	6/8
S2	-	-	-	-	x	x	-	-	-	-	x	x
	0/8	0/8	3/8	0/8	5/8	7/8	1/8	0/8	2/8	2/8	5/8	7/8
Insula ant.	-	-	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-
	0/8	0/8	2/8	2/8	5/8	5/8	0/8	0/8	2/8	1/8	7/8	6/8
Insula post.	-	-	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-
	0/8	0/8	1/8	0/8	5/8	6/8	0/8	0/8	1/8	1/8	4/8	5/8
antCG (BA24)	x	x	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-
	3/8	2/8	3/8	3/8	5/8	4/8	0/8	3/8	3/8	2/8	4/8	3/8
antCG (BA32)	x	x	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-
	3/8	3/8	1/8	2/8	5/8	6/8	2/8	5/8	4/8	4/8	6/8	4/8
amCG (BA24)	-	-	-	-	x	x	-	-	-	-	x	x
	2/8	2/8	2/8	2/8	6/8	6/8	1/8	1/8	1/8	1/8	6/8	5/8
amCG (BA32)	-	-	-	-	x	x	-	-	-	-	x	-
	0/8	0/8	1/8	2/8	6/8	6/8	1/8	2/8	1/8	2/8	6/8	3/8
BA 10	x	x	x	-	x	x	-	x	-	-	x	x
	2/8	4/8	6/8	4/8	7/8	7/8	3/8	3/8	7/8	5/8	7/8	8/8
BA 11	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	x	x
	3/8	4/8	3/8	2/8	5/8	5/8	3/8	3/8	5/8	6/8	7/8	5/8
BA 46	-	-	-	-	x	x	-	-	-	-	x	x
	0/8	1/8	2/8	2/8	7/8	6/8	1/8	3/8	4/8	3/8	8/8	7/8
BA 7	-	-	-	-	x	x	-	-	-	x	x	x
	3/7	4/7	6/7	5/7	6/7	7/7	2/8	2/8	6/8	6/8	8/8	8/8
Hippocampus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-
	2/8	1/8	2/8	1/8	3/8	3/8	0/8	0/8	0/8	1/8	3/8	3/8
Amygdala	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-
	1/8	0/8	1/8	1/8	2/8	5/8	0/8	1/8	1/8	0/8	5/8	1/8

Thalamus: latero-posteriore Thalamuskern; *S1*: primärer somatosensorischer Cortex (BA1-3); *S2*: sekundärer somatosensorischer Cortex (Operculum parietale); *antCG*: anteriorer Gyrus cinguli; *amCC*: antero-medialer Gyrus cinguli. Näheres zu den Definitionen der *RoI* siehe Kap. 3.4.5

4.1 Thalamus

Im Thalamus wurde ein Areal im Bereich der latero-posterioren Kerne über Talairach-Koordinaten definiert und als RoI betrachtet. In der Einzelprobandenauswertung zeigt kein Proband Aktivierung bei subliminaler und nur je ein Gesunder und ein Patient bei liminaler Stimulation. Bei supraliminaler Stimulation jedoch lassen sich Aktivierungen bei fast allen Gesunden und der Hälfte der Patienten nachweisen, die sich auch in der Gruppenauswertung widerspiegeln.

(1) Gesunde

Wie in Tab. 4.1-1 zu sehen ist, zeigt sich auch in der Gruppenauswertung ein Signalanstieg lediglich bei supraliminaler Stimulation. Hier findet sich beidseits ein großes Cluster im posterioren Abschnitt der betrachteten Region, links (2907 Voxel) deutlich ausgeprägter als rechts (insgesamt 507 Voxel). Links läuft dieses Cluster bis in den anterioren Bereich der RoI aus, während rechts im anterioren Bereich ein einzelnes kleines Cluster einen Signalanstieg aufweist (Abb. 4.1-1).

Der Kontrast supraliminal vs. subliminal zeigt ebenfalls im posterioren Abschnitt der betrachteten Region Cluster mit einem signifikant höheren Signal bei supraliminaler Stimulation, wobei das Cluster links wieder deutlich größer ist als rechts. Diese Cluster liegen komplett

Tab. 4.1-1: Signalanstieg im postero-lateralen Thalamus. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt. Ausreißer sind eliminiert und in Tab. 4.1-2 aufgeführt.

Bedingung	Hemisphäre	Clustergröße	Clusterschwerpunkt			Signalanstieg	Kodierung
		in Voxeln	x	y	z	in %	
<i>Gesunde:</i> <i>supraliminal</i>	rechts	99	14	-14	9	0.18	<i>Thalsupra1</i>
	rechts	370	9	-25	10	0.24	<i>Thalsupra3</i>
	links	2907	-14	-22	7	0.28	<i>Thalsupra4</i>
<i>supra > sub</i>	rechts	7	8	-23	9	0.20	<i>Thalgroesser2</i>
	rechts	72	10	-29	10	0.28	<i>Thalgroesser3</i>
	links	1362	-13	-25	8	0.30	<i>Thalgroesser1</i>
<i>Patienten:</i> <i>supraliminal</i>	rechts	137	11	-14	0	0.11	<i>Thalpat supra1</i>
<i>supra > sub</i>	rechts	130	10	-14	3	0.29	<i>Thalpatgroesser1</i>
	links	43	-12	-26	0	0.27	<i>Thalpatgroesser2</i>
	links	13	-7	-23	3	0.27	<i>Thalpatgroesser3</i>

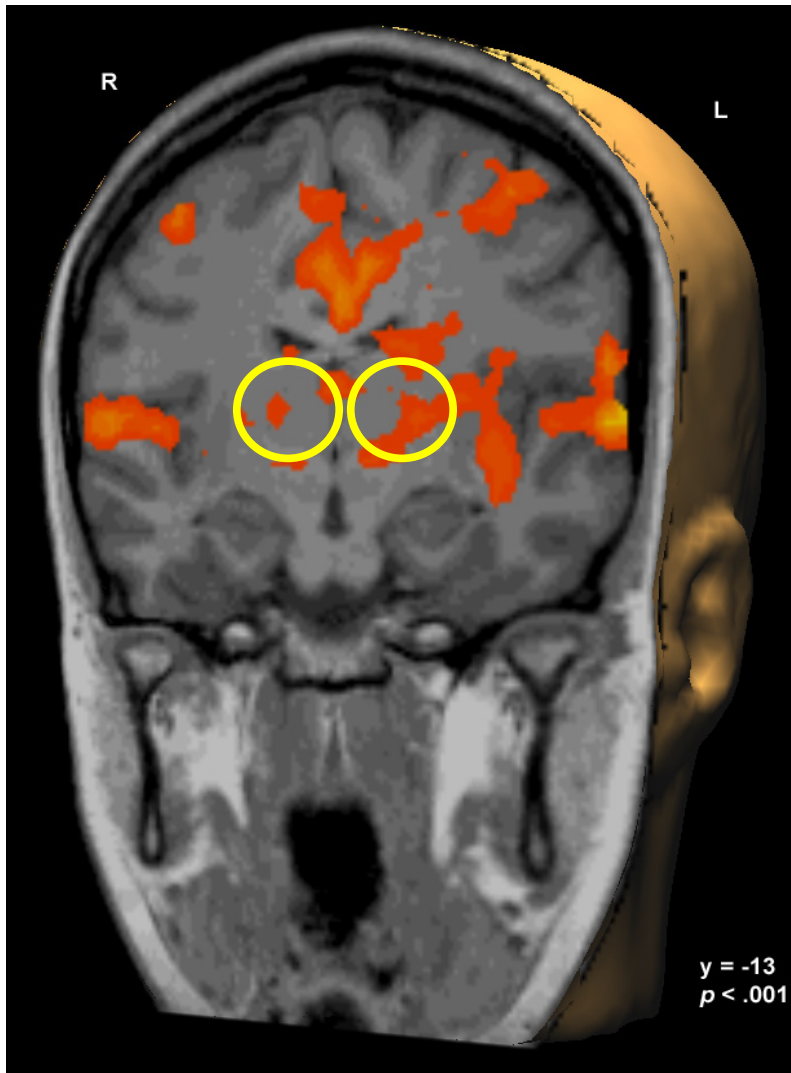


Abb. 4.1-1: supraliminale Stimulation bei Gesunden. Bilaterale Aktivierung der dorsolateralen Thalamuskern, links ausgeprägter als rechts. Coronerer Schnitt bei $y = -13$.

innerhalb der Aktivitätscluster beim Vergleich der supraliminalen Stimulation mit der Pause.

Insgesamt ist im latero-posterioren Thalamus ein bilateraler Signalanstieg bei supraliminaler Stimulation zu beobachten, und zwar sowohl gegenüber der Pause als auch weniger aus

geprägt gegenüber subliminaler Stimulation. Dieser Signalanstieg zeigt sich vor allem im posterioren Bereich und ist links deutlich ausgedehnter als rechts.

(2) Patienten

Bei IBS-Patienten zeigt sich im Thalamus ebenfalls nur bei supraliminaler Stimulation eine Aktivierung. Das Cluster liegt im

rechten Thalamus und zeigt keine Überlappung mit den bei Gesunden aktivierten Clustern.

Im Kontrast supraliminal vs. subliminal stellt sich ein höheres Signal für die supraliminale Stimulation dar. Die entsprechenden Cluster liegen links wie bei den Gesunden im posterioren Bereich. Rechts findet sich ein Cluster im anterioren Bereich, das nur teilweise mit dem Aktivitätscluster bei supraliminaler Stimulation überlappt.

Insgesamt zeigt sich rechts eine signifikante Aktivierung beim Vergleich gegenüber der Pause. Dieses sowie weitere Cluster im linken Thalamus weisen bei supraliminaler Stimulation ein höheres Signal auf als bei subliminaler. Während die Gruppenauswertung also nur rechts eine Aktivierung gegenüber Pause findet, zeigt sich in der Einzelauswertung keine Bevorzugung einer Hemisphäre (vgl. Tab. 4-1).

(3) Ausreißer

Ein Aktivitätscluster im Vergleich supraliminal vs. Pause geht auf zwei Probanden zurück (*pgn006* und *pgn012*). Bei diesen beiden Probanden ist das Areal nicht nur bei supra-, sondern auch bei subliminaler Stimulation stärker aktiviert, was gegen eine Verursachung durch zeitlich zufällig verteilte Artefakte spricht. Im Mittel zeigt das Areal jedoch bei den restlichen Probanden keinerlei Aktivierung. Die Signalanstiege in diesem Cluster sind exemplarisch in Tab. 4.1.-2 zusammengefaßt.

Tab. 4.1-2: Ausreißer im dorsolateralen Thalamus: *Thalsupra2*.
Clustergröße: 38 Voxel, Lokalisation: x =10; y = -13 ; z = -2.

Signalanstieg in Prozent		Signalanstieg bei pgn006	
pgn005	0.32	<i>subliminal</i>	0.30
pgn006	1.33	<i>liminal</i>	-0.08
pgn009	-0.24	<i>supraliminal</i>	1.33
pgn010	0.29	Signalanstieg bei	
pgn011	0.08	pgn012	
pgn012	1.14	<i>subliminal</i>	0.47
pgn013	-0.70	<i>liminal</i>	0.32
pgn022	0.08	<i>supraliminal</i>	1.14
<i>gesamt</i>	<i>0.29</i>		
<i>ohne Ausreißer</i>	<i>-0.18</i>		

4.2 primärer somatosensorischer Cortex (S1, BA 1-3)

In der Einzelprobandenauswertung läßt sich in allen Bedingungen bei der Mehrzahl der Probanden Aktivierung nachweisen. Je fünf Gesunde und Patienten zeigen Aktivierungscluster bei subliminaler Stimulation, fünf Gesunde und sechs Patienten bei liminaler und alle Gesunden und sieben Patienten bei supraliminaler Stimulation. Die Cluster sind jedoch meist klein, und die Aktivierung läßt sich in der Gruppenauswertung nicht für alle Stimulationsbedingungen beobachten.

(1) Gesunde

Ein Signalanstieg gegenüber der Ruhebedingung ist in der Gruppenauswertung nur bei supraliminaler Stimulation zu finden. In Tab. 4.2-1 sieht man, daß auch hier die Aktivierung etwas linksbetont ist. Die Aktivierungen sind in craniocaudaler Ausdehnung im oberen und mittleren Bereich des lateralen Gyrus postcentralis lokalisiert, und zwar auf dem Gyrus sowie in der Tiefe der beiden begrenzenden Sulci. Die Cluster im Sulcus centralis zeigen Ausdehnung nach M1 (*S1supra5* - 7).

Tab. 4.2-1: Signalanstieg im primären somatosensorischen Cortex. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt. * nach Herausrechnen von Ausreißern. Cluster, bei denen nach Herausrechnen von Ausreißern keine Signalanstieg zu finden war, sind eliminiert. Alle Ausreißer sind in Tab. 4.2-2 und -3 zusammengefaßt.

Bedingung	Hemisphäre	Clustergröße	Clusterschwerpunkt			Signalanstieg	Kodierung
		in Voxeln	x	y	z	in %	
<i>Gesunde:</i> <i>supraliminal</i>	rechts	335	53	-20	37	0.17	<i>S1supra3</i>
	links	186	-24	-24	56	0.26	<i>S1supra5</i>
	links	616	-40	-18	51	0.33	<i>S1supra6</i>
	links	411	-34	-31	54	0.41	<i>S1supra7</i>
	links	94	-42	-27	43	0.21	<i>S1supra8</i>
	links	30	-57	-26	43	0.20*	<i>S1supra9</i>
<i>supra > sub</i>	rechts	69	51	-19	33	0.25	<i>S1groesser1</i>
	links	10	-31	-32	57	0.31*	<i>S1groesser2</i>
	links	160	-40	-16	53	0.33	<i>S1groesser3</i>
	links	24	-34	-29	49	0.36	<i>S1groesser4</i>
	links	33	-41	-27	43	0.22	<i>S1groesser5</i>
	links	135	-62	-15	19	0.39	<i>S1groesser6</i>
<i>sub > supra</i>	rechts	9	25	-29	58	-0.21*	<i>S1kleiner1</i>
<i>Patienten:</i>							
<i>liminal</i>	rechts	54	42	-14	49	0.11*	<i>S1patlim1</i>
<i>sub > supra:</i>	rechts	28	59	-10	37	0.37	<i>S1patkleiner1</i>

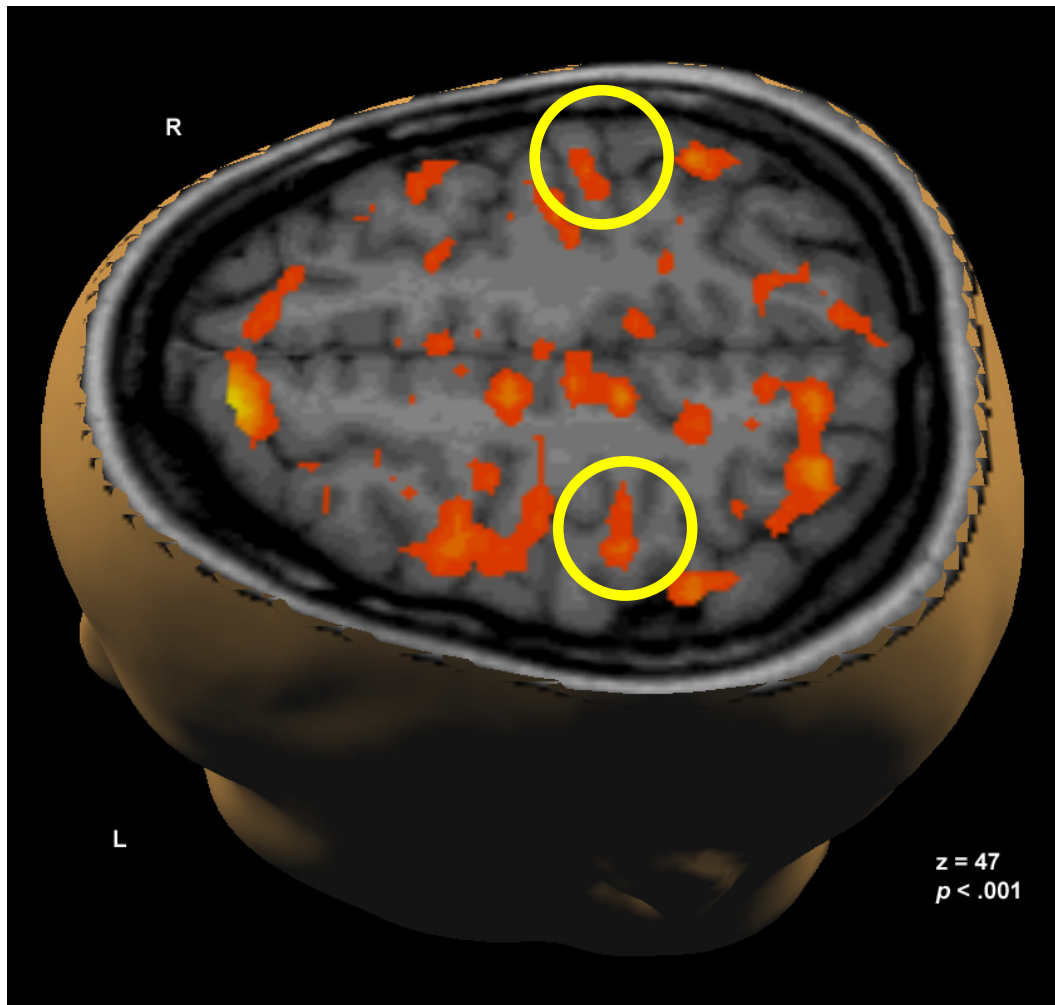


Abb. 4.1-1: supraliminale Stimulation bei Gesunden. Bilaterale Aktivierung des primären somatosensorischen Cortex. Horizontaler Schnitt bei $z = 47$.

Der Kontrast supraliminal vs. subliminal zeigt fünf Cluster, die alle innerhalb von Aktivierungen beim Vergleich mit Pause liegen. Außerdem gibt es ein Cluster mit geringerem Signal bei supraliminaler als bei subliminaler Stimulation.

Insgesamt ist in S1 bei supraliminaler Stimulation eine links betonte Aktivitätssteigerung zu beobachten, und zwar ausgeprägter gegenüber der Pause als gegenüber subliminaler Stimulation. Die Aktivitätscluster liegen im mittleren Bereich des lateralen Gyrus postcentralis und in der Tiefe der begrenzenden Sulci.

(2) Patienten

Bei IBS-Patienten zeigt sich nur in der liminalen Stimulation ein kleines Cluster mit Signalanstieg im rechten S1 (vgl. Tab. 4.2-3). Beim Kontrast supraliminal vs. subliminal weist

Tab. 4.2-2: Ausreißer in S1. Signalanstieg in % vor und nach Herausrechnen von Ausreißern für die oben markierten bzw. die eliminierten Cluster

Cluster	gesamt	ohne Ausreißer	Ausreißer
<i>S1supra9</i>	0.56	0.20	pgn012
<i>S1groesser2</i>	0.80	0.31	pgn005
<i>S1kleiner1</i>	-0.69	-0.21	pgn005
<i>eliminiert:</i>			
<i>S1supra1</i>	0.24	0.18	pgn012
<i>305 Voxel</i>	$x = 42$	$y = -25$	$z = 48$
<i>S1supra2</i>	0.26	0.13	pgn012
<i>154 Voxel</i>	$x = 43$	$y = -21$	$z = 49$
<i>S1supra4</i>	0.40	-0.04	pgn005
<i>17 Voxel</i>	$x = 53$	$y = -20$	$z = 37$

ein kleines Cluster rechts eine Signalmindering in der supraliminalen Bedingung auf. Dieses Cluster liegt weiter lateral als die Aktivitätsmindering bei Gesunden.

(3) Ausreißer

Sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten kommen Ausreißer vor, nach deren Herausrechnen z.T. ein Signalanstieg verbleibt, zum Teil nicht. Die zugrunde liegenden Probanden zeigen zumeist eine kontinuierliche Zunahme bzw. Abnahme des Signals bei Zunahme der Stimulusintensität, was gegen reine Artefakte spricht, die jedoch natürlich nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Die Signalanstiegsdaten für diese Cluster sind in Tab. 4.2-2 und für einen Patienten exemplarisch in Tab. 4.2-3 aufgeführt.

Tab. 4.2-3: Ausreißer in S1 bei Patienten: *S1patlim1* (s. Tab. 4.2-1)

Signalanstieg in Prozent		Signalanstieg bei pgn054	
pgn053	0.17	<i>subliminal</i>	-0.44
pgn054	1.12	<i>liminal</i>	1.12
pgn055	0.25	<i>supraliminal</i>	-1.43
pgn057	0.30		
pgn061	0.22		
pgn066	0.11		
pgn073	0.06		
pgn078	0.12		
<i>gesamt</i>	0.24		
<i>ohne Ausreißer</i>	0.11		

4.3 sekundärer somatosensorischer Cortex (S2, Operculum parietale, BA43 und z.T. BA40)

Kein Gesunder und nur ein Patient zeigen S2-Aktivierung bei subliminaler Stimulation, während bei supraliminaler Stimulation je sieben Gesunde und Patienten Aktivierung aufweisen. Ähnlich fallen die Ergebnisse der Gruppenauswertung aus.

(1) Gesunde

Nur bei *supraliminaler* Stimulation ist in der Gruppenauswertung eine Aktivierung zu beobachten. Hier zeigen sich beiderseits große Aktivitätscluster, links etwas größer als rechts, mit Ausdehnung in Insula und ins frontale Operculum.

Zwei kleinere Cluster weisen ein höheres Signal bei supra- als bei subliminaler Stimulation auf. Bis auf einzelne Voxel liegen sie vollständig innerhalb der Aktivitätscluster bei supraliminaler Stimulation.

(2) Patienten

Auch bei Patienten läßt sich Aktivierung nur bei *supraliminaler* Stimulation nachweisen. Drei kleine Cluster liegen in Gebieten, die auch bei Gesunden aktiviert sind. Zwei davon erstrecken sich weit ins frontale Operculum.

Deutlich größer, aber mit den Aktivitätsclustern überlappend sind die Cluster mit höherem Signal bei supra- als bei subliminaler Stimulation.

Tab. 4.3-1: Signalanstieg im sekundären somatosensorischen Cortex. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt.

Bedingung	Hemisphäre	Clustergröße	Clusterschwerpunkt			Signalanstieg	Kodierung
		in Voxeln	x	y	z	in %	
<i>Gesunde:</i> <i>supraliminal</i>	rechts	919	52	-8	10	0.25	<i>S2supra1</i>
	links	1611	-53	-13	12	0.23	<i>S2supra2</i>
<i>supra > sub</i>	rechts	687	51	-7	10	0.34	<i>S2groesser1</i>
	links	688	-52	-6	8	0.31	<i>S2groesser2</i>
<i>Patienten:</i> <i>supraliminal</i>	rechts	75	52	-3	7	0.13	<i>S2patsupra1</i>
	links	62	-56	-3	7	0.13	<i>S2patsupra2</i>
	links	80	-59	-18	16	0.14	<i>S2patsupra3</i>
<i>supra > sub</i>	rechts	565	47	-6	9	0.26	<i>S2patgroesser1</i>
	links	587	-57	-12	13	0.33	<i>S2patsupra2</i>



Abb. 4.3-1: supraliminale Stimulation bei Gesunden. Bilaterale Aktivierung des parietalen Operculums. Coronarer Schnitt bei $y = -12$.

4.4 Insula (antIn und postIn)

Aktivierung der Insula findet sich bei subliminaler Stimulation überhaupt nicht, bei supraliminaler Stimulation jedoch bei der Mehrzahl der Probanden und Patienten. Ähnliches zeigt sich in den Gruppenergebnissen.

(1) Gesunde

Aus Tab. 4.4-1 ist ersichtlich, daß es in beiden Hemisphären zu einer Aktivierung der Insula bei supraliminaler Stimulation kommt. Man sieht zwei große Aktivierungskluster (je in einen anterioren und einen posterioren Teil unterteilt), die sich bis ins Operculum erstrecken. Sie sind in der Hauptausdehnung posterior gelegen, das linke Cluster ist deutlich größer als das rechte (insgesamt 3170 vs. 1017 Voxel). Außerdem findet sich in der Nähe der anterioren Begrenzung der Insula ein kleines Cluster mit Ausdehnung ins Operculum.

Bei supraliminaler Stimulation findet sich ein stärkeres Signal als bei subliminaler Stimulation in vier Clustern, die beinahe vollständig innerhalb der Aktivierungskluster bei supraliminaler Stimulation liegen und auch wesentlich kleiner sind. Auch hier liegt der Schwerpunkt links.

Tab. 4.4-1: Signalanstieg in der Insula. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt.

Bedingung	Hemisphäre	Abschnitt	Clustergröße	Clusterschwerpunkt			Signalanstieg	Kodierung
			in Voxeln	x	y	z	in %	
<i>Gesunde:</i> <i>supraliminal</i>	rechts	<i>ant.</i>	73	35	4	7	0.20	<i>antInsupra1</i>
	rechts	<i>post.</i>	944	38	-4	8	0.16	<i>postInsupra1</i>
	links	<i>ant.</i>	904	-35	13	5	0.25	<i>antInsupra2</i>
	links	<i>ant.</i>	141	-28	20	17	0.27	<i>antInsupra3</i>
	links	<i>post.</i>	2125	-38	-10	5	0.21	<i>postInsupra2</i>
<i>supra > sub</i>	rechts	<i>ant.</i>	60	37	3	5	0.20	<i>antIngroesser1</i>
	links	<i>post.</i>	521	39	-2	7	0.24	<i>postIngroesser1</i>
	rechts	<i>ant.</i>	435	-36	7	7	0.25	<i>antIngroesser2</i>
	links	<i>post.</i>	919	-38	-8	3	0.25	<i>postIngroesser2</i>
<i>PATIENTEN</i> <i>supraliminal</i>	rechts	<i>ant.</i>	1467	36	10	6	0.18	<i>antInpatsupra1</i>
	rechts	<i>post.</i>	1189	38	-4	0	0.15	<i>postInpatsupra1</i>
	links	<i>ant.</i>	629	-39	15	-1	0.20	<i>antInpatsupra2</i>
	links	<i>post.</i>	113	-40	-2	0	0.19	<i>postInpatsupra2</i>
	links	<i>post.</i>	43	-36	0	12	0.21	<i>postInpatsupra3</i>
<i>supra > sub</i>	rechts	<i>ant.</i>	1801	36	10	4	0.36	<i>antInpatgroesser1</i>
	rechts	<i>post.</i>	2162	38	-6	2	0.30	<i>postInpatgroesser1</i>
	links	<i>ant.</i>	189	-38	15	0	0.29	<i>antInpatgroesser2</i>
	links	<i>post.</i>	422	-39	-4	4	0.25	<i>postInpatgroesser2</i>
	links	<i>post.</i>	36	-37	-8	-2	0.24	<i>postInpatgroesser3</i>



Abb. 4.4-1: supraliminale Stimulation bei Gesunden. Bilaterale Aktivierung der posterioren Insula. Coronarer Schnitt bei $y = -8$.

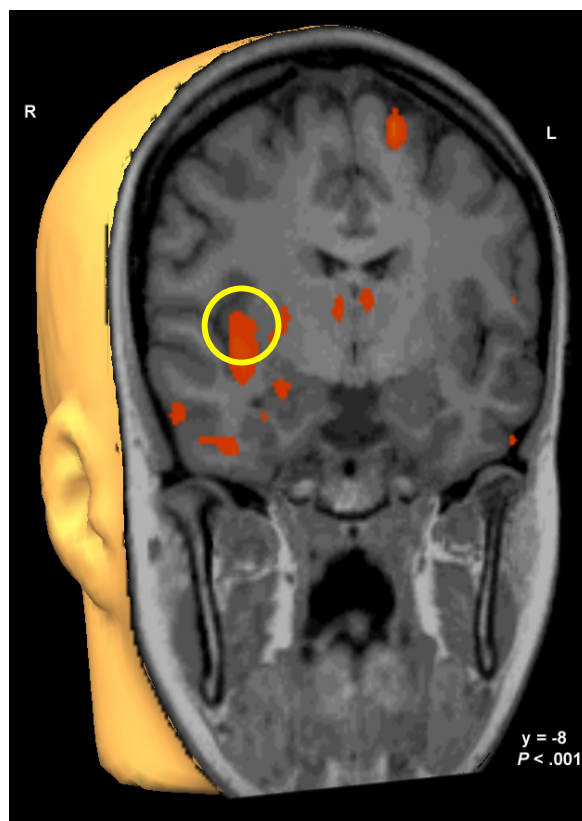


Abb. 4.4-2: supraliminale Stimulation bei Patienten. Rechtshemisphärische Aktivierung der posterioren Insula. Coronarer Schnitt bei $y = -8$.

Insgesamt ist in der Insula eine bilaterale Aktivierung zu sehen, deren Schwerpunkt etwas posterior liegt. Links sind die Aktivitätscluster wesentlich größer als rechts.

(2) Patienten

Wie bei Gesunden findet sich bei Patienten bilaterale Insula-Aktivierung bei supraliminaler Stimulation. Anders als bei Gesunden ist hier jedoch die rechte Hemisphäre bevorzugt mit einem großen Aktivitätscluster, das sich gleichermaßen in den anterioren wie in den posterioren Abschnitt der Insula erstreckt. Links dagegen sind nur zwei kleinere Cluster aktiv.

Ein stärkeres Signal bei supra- als bei subliminaler Stimulation läßt sich in fünf Clustern beobachten. Sie überlappen zwar teilweise mit den Aktivitätsclustern bei supraliminaler Stimulation, sind aber erheblich größer. Auch hier ist die rechte Hemisphäre bevorzugt.

4.5 anteriores Cingulum (BA24, antCG und amCG)

Cingulumaktivierung läßt sich bei mehreren Probanden in der subliminalen und liminalen Stimulationsbedingung in beiden Abschnitten nachweisen. Bei supraliminaler Stimulation findet sich Cingulumaktivierung bei der Mehrzahl der Probanden. Hiervon unterscheiden sich die Gruppenergebnisse etwas.

Tab. 4.5-1: Signalanstieg im anterioren Cingulum. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt. Cluster, bei denen nach Herausrechnen von Ausreißern keine Signalanstieg zu finden war, sind eliminiert. Alle Ausreißer sind in Tab. 4.5-2 und zusammengefaßt.

Bedingung	Hemisphäre	Abschnitt	Clustergröße	Clusterschwerpunkt			Signalanstieg	Kodierung
			in Voxeln	x	y	z	in %	
<i>Gesunde:</i> <i>subliminal</i>	rechts	<i>antCG/BA24</i>	213	3	33	3	0.31	<i>antCGsub2</i>
	rechts	<i>antCG/BA32</i>	376	3	35	0	0.40	<i>BA32antsub1</i>
	links	<i>antCG/BA24</i>	437	3	-32	2	0.37	<i>antCGsub3</i>
	links	<i>antCG/BA32</i>	321	-3	32	-5	0.48	<i>BA32antsub2</i>
	links	<i>antCG/BA32</i>	11	-4	50	5	0.48	<i>BA32antsub3</i>
<i>supraliminal</i>	rechts	<i>antCG/BA24</i>	76	5	33	26	0.26	<i>antCGsupra1</i>
	rechts	<i>amCG/BA24</i>	1864	4	14	32	0.25	<i>amCGsupra1</i>
	rechts	<i>amCG/BA32</i>	1303	3	41	23	0.30	<i>BA32amsupra1</i>
	links	<i>antCG/BA24</i>	15	-1	42	14	0.46	<i>antCGsupra3</i>
	links	<i>amCG/BA24</i>	1281	-4	7	33	0.36	<i>amCGsupra3</i>
	links	<i>amCG/BA32</i>	746	-2	47	21	0.44	<i>BA32amsupra2</i>
<i>supra > sub</i>	rechts	<i>amCG/BA24</i>	199	2	17	29	0.29	<i>amCGgroesser1</i>
	rechts	<i>amCG/BA24</i>	265	2	4	33	0.32	<i>amCGgroesser2</i>
	links	<i>amCG/BA24</i>	799	-3	8	33	0.39	<i>amCGgroesser3</i>
<i>sub > supra</i>	rechts	<i>amCG/BA32</i>	114	2	34	-2	-0.33	<i>BA32amkleiner1</i>
	links	<i>amCG/BA32</i>	195	-3	30	-5	-0.63	<i>BA32amkleiner2</i>
	links	<i>antCG/BA24</i>	114	-3	29	-1	-0.62	<i>antCGkleiner1</i>
<i>Patienten:</i> <i>supraliminal</i>	rechts	<i>amCG/BA24</i>	127	2	2	39	0.17	<i>amCGpatsupra1</i>
	rechts	<i>amCG/BA32</i>	103	3	7	48	0.15	<i>BA32ampatsupra1</i>
	links	<i>amCG/BA24</i>	88	-1	2	41	0.18	<i>amCGpatsupra2</i>
<i>supra > sub</i>	rechts	<i>amCG/BA24</i>	142	3	24	23	0.26	<i>amCGpatgroesser1</i>
	rechts	<i>amCG/BA24</i>	543	3	5	37	0.31	<i>amCGpatgroesser2</i>
	rechts	<i>amCG/BA32</i>	281	4	14	45	0.28	<i>BA32ampatgroesser1</i>
	links	<i>amCG/BA24</i>	15	-1	24	22	0.27	<i>amCGpatgroesser3</i>
	links	<i>amCG/BA24</i>	23	-1	10	32	0.29	<i>amCGpatgroesser4</i>
	links	<i>amCG/BA24</i>	513	-4	2	40	0.30	<i>amCGpatgroesser5</i>
<i>sub > supra</i>	links	<i>antCG/BA24</i>	267	-7	39	7	-0.38	<i>antCGpatkleiner1</i>

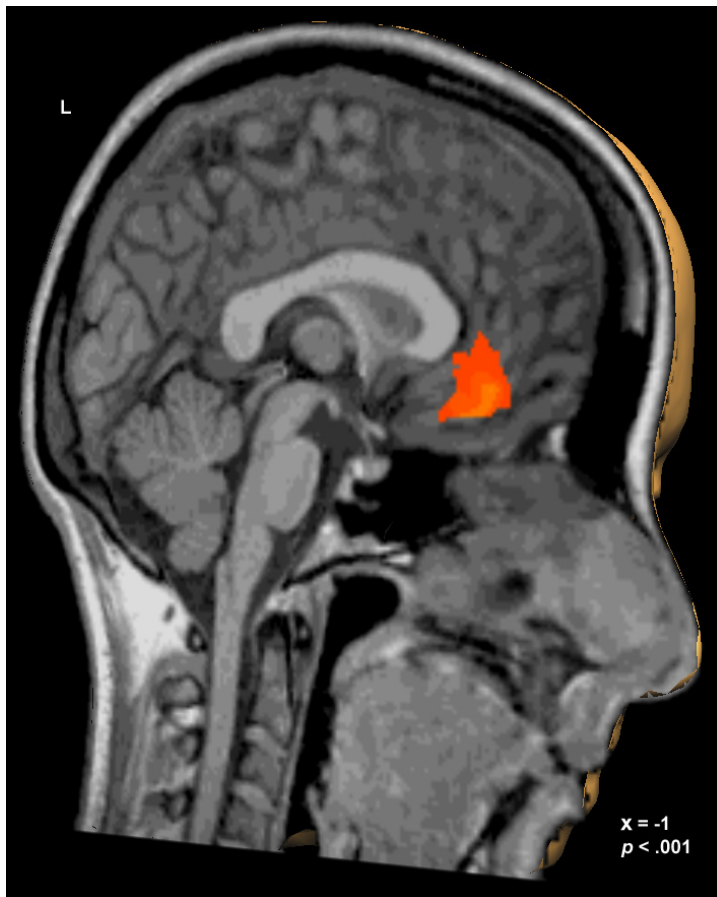


Abb. 4.5-1: subliminale Stimulation bei Gesunden. Aktivierung des linken anterioren Cingulums und des Präfrontalcortex. Sagittaler Schnitt bei $x = -1$.

(1) Gesunde

In der Gruppenauswertung ist das Cingulum eins der Areale, in denen auch bei *subliminaler* Stimulation Aktivität zu beobachten ist. Hier sieht man beidseits zwei korrespondierende Cluster im anterioren Abschnitt (antCG), die infragenua sowohl BA24 als auch BA32 umfassen und sich in BA10 und BA11 ausdehnen (vgl. Kap. 4.6). Das linke Cluster ist etwas größer als das rechte. Ein weiteres kleines Cluster im anterioren Abschnitt von BA32 dehnt sich in BA10 aus.

Bei *liminaler* Stimulation ist keine Aktivierung im Cingulum zu beobachten.

Bei *supraliminaler* Stimulation ist Aktivität in beiden Abschnitten zu sehen, deutlich ausgeprägter jedoch antero-medial. Im *anterioren* Abschnitt von BA24 liegen drei Cluster, zwei davon mit Ausdehnung ins amCG, die jedoch nicht mit den Aktivitätsclustern bei subliminaler Stimulation überlappen, sondern weiter cranial (supragenua) liegen. *Antero-medial* zeigt sich Aktivierung fast über die gesamte Ausdehnung der Areale BA24 und BA32, rechts in einem einzelnen großen Cluster mit Ausdehnung ins anteriore und posteriore Cingulum, rechts in zwei Cluster geteilt, die sich ebenfalls in die anderen Cingulumabschnitte erstrecken. Von der Voxelanzahl her ist das rechte Cingulum etwas stärker aktiviert.

Drei Cluster weisen ein stärkeres Signal bei supra- als bei subliminaler Stimulation auf. Sie liegen alle im medialen Abschnitt von BA24 und komplett innerhalb der Aktivitätscluster bei supraliminaler Stimulation. Ein niedrigeres Signal bei stärkerer Stimulation findet sich in zwei Clustern im anterioren Abschnitt, rechts nur in BA32, links in zwei Abschnitte aufgeteilt (BA24

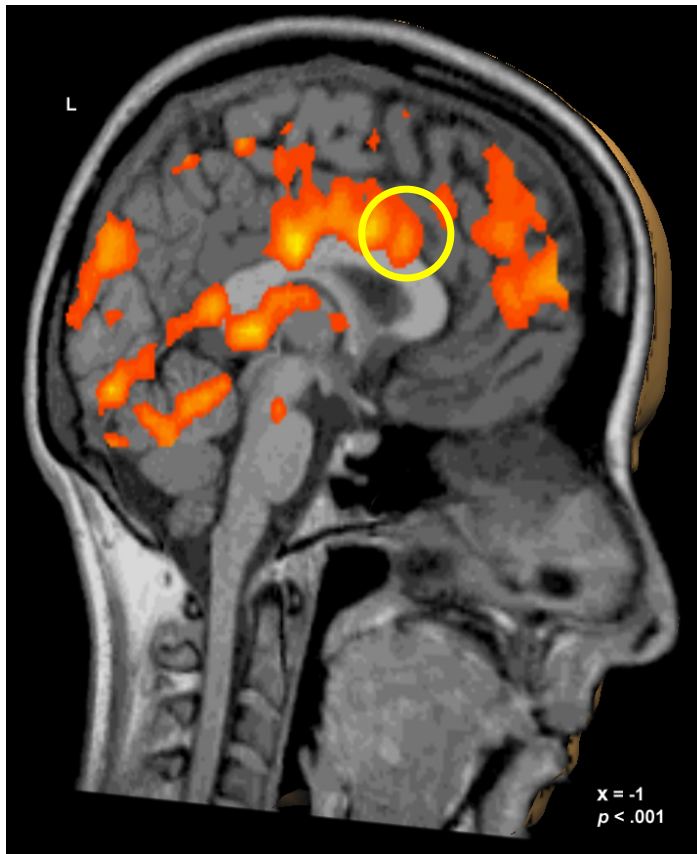


Abb. 4.5-2: supraliminale Stimulation bei Gesunden. Aktivierung des linken amCG. Sagittaler Schnitt bei $x = -1$.

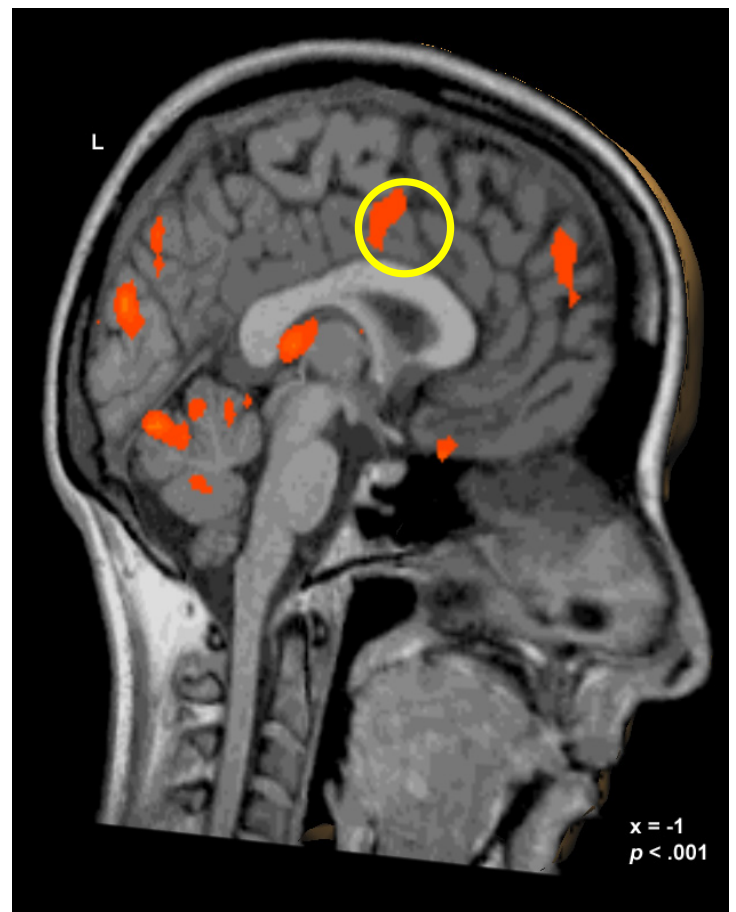


Abb. 4.5-2: supraliminale Stimulation bei Patienten. Aktivierung des linken amCG. Sagittaler Schnitt bei $x = -1$.

und BA32) mit Ausdehnung in die angrenzende BA11. Sie liegen komplett innerhalb der Aktivitätscluster bei subliminaler Stimulation.

Es zeigen sich also zusammengefaßt einzelne Aktivierungscluster in unterschiedlicher Lokalisation bei subliminaler und bei supraliminaler Stimulation. Bei supraliminaler Stimulation ist eine deutliche Signalsteigerung im supragenualen anterioren Bereich sowie über den gesamten antero-medialen Bereich zu beobachten. Die supraliminale Aktivierung korrespondiert mit einem stärkeren Signal bei supra- vs. subliminaler Stimulation bzw. umgekehrt bei der subliminalen Aktivierung.

(2) Patienten

Nur bei supraliminaler Stimulation stellen sich beidseits korrespondierende Aktivitätscluster im antero-medialen Abschnitt dar, rechts in Gyrus cinguli (BA24) und paracingularis (BA32) mit Ausdehnung in BA6 und ins posteriore Cingulum, und links nur in BA24 ebenfalls mit Ausdehnung nach posterior.

Cluster mit einem stärkeren Signal bei supra- als bei subliminaler Stimulation finden sich über mehreren Abschnitten des antero-medialen Cingulums. Sie sind wesentlich ausgeprägter als das Aktivitätscluster bei supraliminaler Stimulation. Ein schwächeres Signal bei der stärkeren Stimulation läßt sich – ähnlich wie bei Gesunden – im anterioren Abschnitt prägenual links beobachten, jedoch ohne daß hier Aktivierung bei subliminaler Stimulation zu finden wäre.

(3) Ausreißer

Zwei Cluster bei gesunden Probanden, deren Signalanstieg auf Ausreißer zurückgeht, sind in Tab. 4.5-2 aufgeführt.

Tab. 4.5-2: Ausreißer im Cingulum. Signalanstieg in % vor und nach Herausrechnen von Ausreißern für die eliminierten Cluster bei Gesunden.

Cluster	gesamt	ohne Ausreißer	Ausreißer
<i>antCGsupra2</i>	0.21	0.10	pgn013
<i>9 Voxel</i>	$x = 1$	$y = 29$	$z = 31$
<i>amCGsupra2</i>	0.22	0.10	pgn012
<i>30 Voxel</i>	$x = -2$	$y = 27$	$z = 33$

4.6 Frontale Areale: BA 10, BA11, BA46

Aufgrund der bisherigen Literatur wurden drei frontale Areale als Regions of Interest definiert. In allen zeigt die Einzelauswertung Aktivierung in allen Stimulationsintensitäten bei einzelnen Probanden, unter supraliminaler Stimulation bei der Mehrzahl der Probanden.

(1) Gesunde

In der Gruppenauswertung findet sich in BA10 (wie im Cingulum) Aktivität bei subliminaler und bei liminaler Stimulation, in BA11 nur bei subliminaler Stimulation. BA10 und BA46 werden bei supraliminaler Stimulation aktiviert.

In BA10 und BA11 finden sich bei der *subliminalen* Stimulation *median* gelegene Aktivierungscluster, die sich über BA32 ins Cingulum erstrecken. Ein weiter cranial lokalisiertes Cluster in BA10 dehnt sich bis in BA32 aus. Es wird keine Hemisphäre bevorzugt. Bei *liminaler* Stimulation ist ein kleines rechtslaterales Cluster in BA10 mit Ausdehnung in BA46 aktiviert. Ausgedehnte Aktivierung von BA10 lässt sich bei *supraliminaler* Stimulation beobachten, sowohl median als auch an der lateralen Cortexoberfläche. Die großen Cluster erstrecken sich in angrenzende Regionen (BA9, BA32 BA46 und BA47), nicht jedoch nach BA11. In BA46 ist bei *supraliminaler* Stimulation ebenfalls ausgedehnte Aktivierung nachzuweisen mit einer Betonung der linken Hemisphäre. Die Cluster erstrecken sich in angrenzende Regionen (BA9 und BA10).

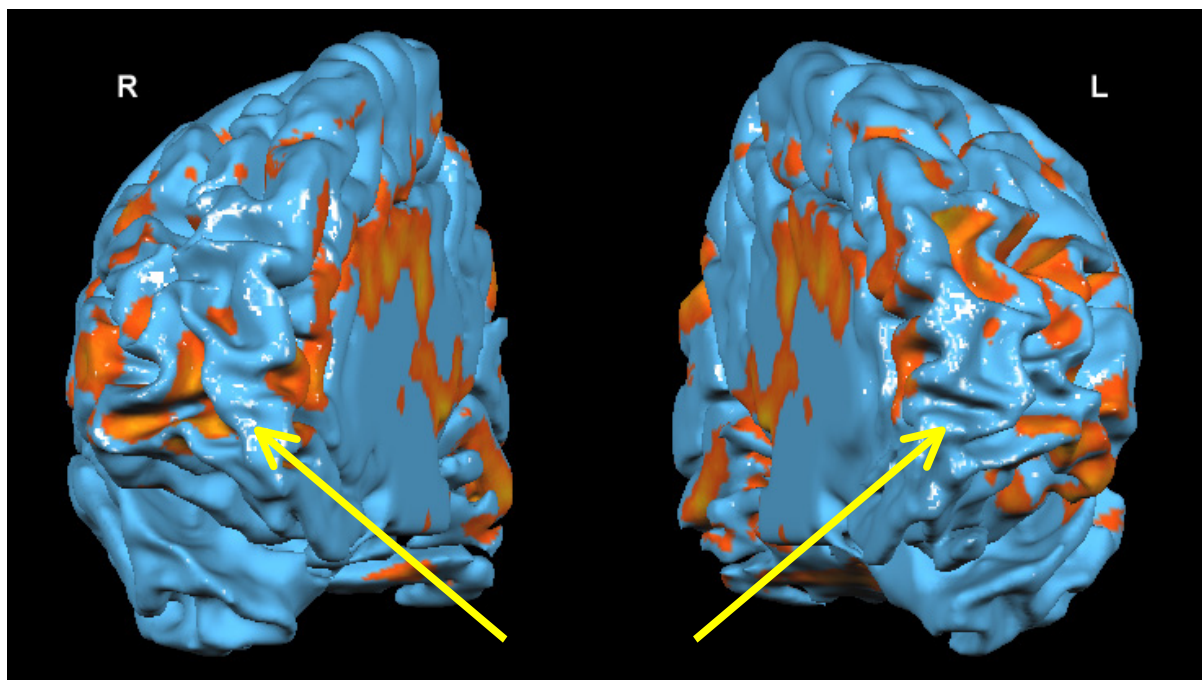


Abb. 4.6-1: supraliminale Stimulation bei Gesunden. Bilaterale präfrontale Aktivierung, rot dargestellt auf der Cortexoberfläche. Außerdem zu sehen: Aktivierung des anterioren und posterioren Cingulums (medial).

Tab. 4.6-1: Signalanstieg im Präfrontalcortex: BA10. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt. * nach Herausrechnen von Ausreißern. Cluster, bei denen nach Herausrechnen von Ausreißern keine Signalanstieg zu finden war, sind eliminiert. Alle Ausreißer sind in Tab. 4.6-4 zusammengefaßt.

Bedingung	Hemisphäre	Clustergröße in Voxeln	Clusterschwerpunkt			Signalanstieg in %	Kodierung
			x	y	z		
<i>Gesunde:</i> <i>subliminal</i>	rechts	346	3	40	-6	0.43	BA10sub1
	links	310	-2	34	-10	0.61	BA10sub2
	links	23	-4	52	5	0.52	BA10sub3
<i>liminal</i>	rechts	28	50	43	-1	1.07	BA10lim1
<i>supraliminal</i>	rechts	2011	5	55	11	0.52	BA10supra1
	rechts	379	23	51	-1	0.76	BA10supra2
	rechts	1522	23	55	7	0.69	BA10supra3
	rechts	201	16	57	21	0.58	BA10supra4
	links	1366	-29	53	1	0.17*	BA10supra5
	links	210	-17	56	23	0.46*	BA10supra6
	links	611	-3	56	-17	0.62	BA10supra7
<i>supra > sub</i>	rechts	221	4	60	11	0.49	BA10groesser1
	rechts	1197	24	54	5	0.60	BA10groesser2
	rechts	200	7	57	1	0.75	BA10groesser3
	rechts	95	15	58	19	0.97	BA10groesser4
	rechts	151	23	51	-2	1.24	BA10groesser6
	links	670	-32	52	1	0.93	BA10groesser5
	links	137	-24	52	-3	0.60*	BA10groesser7
	links	19	-28	29	-8	0.50	BA10groesser8
<i>sub > supra</i>	rechts	72	4	37	-6	0.47	BA10kleiner1
	links	72	-3	51	-6	0.97	BA10kleiner2
<i>Patienten:</i> <i>liminal</i>	links	231	-8	53	3	0.32	BA10patlim1
	links	16	-14	53	2	0.54	BA10patlim2
<i>supraliminal</i>	rechts	2258	38	55	13	0.25*	BA10patsupra1
	rechts	32	29	51	1	0.14*	BA10patsupra2
	rechts	18	20	64	15	0.53	BA10patsupra3
	rechts	18	9	64	23	0.44	BA10patsupra4
	rechts	117	2	60	25	0.54	BA10patsupra5
	links	1786	-30	59	14	0.20*	BA10patsupra6
	links	197	-3	57	24	0.26*	BA10patsupra8
<i>supra > sub</i>	rechts	2696	33	54	12	0.55	BA10patgroesser1
	rechts	433	20	63	17	0.30*	BA10patgroesser2
	links	1454	-30	57	9	0.54	BA10patgroesser3
<i>sub > supra</i>	links	6	-7	52	7	-0.51	BA10patkleiner1

aktiviert sind die Bereiche in BA10 und BA46, in denen es bei subliminaler und liminaler Stimulation zur Aktivierung kommt.

Beim Vergleich von supra- und subliminaler Stimulation zeigt sich ein höheres Signal bei supraliminaler Stimulation in mehreren Clustern in BA10 und BA46, die vollständig von den Aktivitätsclustern bei supraliminaler Stimulation umschlossen werden.

Zwei Cluster in BA10 und BA11 mit Signalabnahme bei supra- im Vergleich zur subliminalen Stimulation liegt außerhalb der Aktivitätscluster bei allen Stimulationsbedingungen. Ein weiteres solches Cluster in BA10 links fällt in das Aktivitätscluster bei subliminaler Stimulation.

Insgesamt können bei Gesunden im Präfrontalcortex Aktivitätscluster bei allen Stimulusintensitäten beobachtet werden. Bei subliminaler Stimulation finden sich Cluster in BA10 und 11, z.T. mit Ausdehnung bis ins Cingulum, v.a. median. Ein laterales Cluster ist auch bei liminaler Stimulation aktiv. Bei supraliminaler Stimulation sind große Bereiche in allen drei Regionen aktiviert. Ein größerer Teil dieser Aktivierung läßt sich auch im Kontrast der stärksten und schwächsten Stimulationsbedingung reproduzieren.

(2) Patienten

Bei *subliminaler* Stimulation zeigt sich keine Aktivierung im Präfrontalcortex von Patienten. Bei *liminaler* Stimulation dagegen finden sich zwei Aktivierungskluster im linken BA10, und zwar in einem Gebiet, in dem keine Aktivierung bei *supraliminaler* Stimulation zu beobachten ist.

Bei *supraliminaler* Stimulation läßt sich Aktivierung in allen drei betrachteten präfrontalen Arealen nachweisen. In BA10 kommt es zur Aktivierung großer lateraler Cluster in Bereichen, die bei gesunden Probanden nicht aktiviert sind. Das rechte Cluster erstreckt sich in mehrere angrenzende Areale (BA9, BA44, BA45, BA46 und BA47), das linke bis nach BA46. Zwei kleinere mediane Cluster lassen sich nachweisen (links mit Ausdehnung nach BA9) sowie mehrere kleine Cluster lateral und am Frontalpol, von denen lediglich zwei in Gebieten liegen, die auch bei gesunden Probanden Aktivierung aufweisen (*BA10patsupra2* und *BA10patsupra8*).

Tab. 4.6-2: Signalanstieg im Präfrontalcortex: BA11. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt.

Bedingung	Hemisphäre	Clustergröße	Clusterschwerpunkt			Signalanstieg in %	Kodierung
		in Voxeln	x	y	z		
<i>Gesunde:</i>	rechts	29	4	46	-6	0.32	BA11sub1
<i>subliminal</i>	links	23	-2	-36	-13	0.74	BA11sub2
<i>sub > supra</i>	rechts	68	21	27	-12	0.69	BA11kleiner1
<i>Patienten:</i>	rechts	39	7	47	-10	0.40	BA11patsupra1
<i>supraliminal</i>	links	53	-19	23	-15	0.31	BA11patsupra2

Tab. 4.6-3: Signalanstieg im Präfrontalcortex: BA46. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt.
 * nach Herausrechnen von Ausreißern. Alle Ausreißer sind in Tab. 4.6-4 zusammengefaßt.

Bedingung	Hemisphäre	Clustergröße in Voxeln	Clusterschwerpunkt			Signalanstieg in %	Kodierung
			x	y	z		
<i>Gesunde:</i>	rechts	45	50	43	2	0.90	BA46lim1
<i>liminal</i>							
<i>supraliminal</i>	rechts	2335	41	40	18	0.28	BA46supra1
	links	3663	-37	38	20	0.34	BA46supra2
<i>supra > sub</i>	rechts	357	47	37	15	0.39	BA46groesser4
	rechts	65	30	44	22	0.24	BA46groesser5
	links	80	-36	45	9	0.37	BA46groesser1
	links	262	-48	41	9	0.54	BA46groesser2
	links	407	-39	30	29	0.35	BA46groesser3
<i>Patienten</i>	rechts	3296	44	37	17	0.19	BA46patsupra1
<i>supraliminal</i>	links	395	-43	42	3	0.23	BA46patsupra2
	links	591	-43	39	24	0.23	BA46patsupra3
<i>supra > sub</i>	rechts	3053	40	39	20	0.35	BA46patgroesser1
	links	163	-43	44	2	0.27*	BA46patgroesser2
	links	410	-42	38	25	0.33	BA46patgroesser3

Zwei kleine Aktivitätscluster in BA11 lassen sich bei gesunden Probanden ebenfalls nicht finden. In BA46 kommt es zu einer linksbetonten Aktivierung, die größtenteils mit der Aktivierung bei Gesunden überlappt und sich in angrenzende Areale ausdehnt (rechts: BA9, BA10, BA45, BA47 und links: BA9, BA10).

Ein stärkeres Signal bei supra- als bei subliminaler Stimulation findet sich ebenfalls in BA10 und BA46. In BA46 werden diese Bereiche mit Signalanstieg vollständig von Aktivitätsclustern bei supraliminaler Stimulation umschlossen. In BA10 dagegen sind sie teils etwas ausgedehnter und überlappen nur teilweise mit den Aktivitätsclustern.

Insgesamt kommt es bei Patienten zu ausgedehnter Aktivierung im präfrontalen Cortex, die in BA46 mit gesunden Probanden vergleichbar ist, in den anderen beiden Arealen sich jedoch größtenteils in anderer Lokalisation befindet.

(3) Ausreißer

In BA10 kommen Ausreißer vor, die in Tab. 4.6-4 zusammengefaßt sind. Bis auf ein Cluster konnten alle nach Herausrechnen der Ausreißer in der Analyse belassen werden

Tab. 4.6-4: Ausreißer in BA10. Signalanstieg vor und nach Herausrechnen von Ausreißern für die oben markierten bzw. ein eliminiertes Cluster

Cluster	gesamt	ohne Ausreißer	Ausreißer
<i>BA10supra5</i>	0.75	0.17	006, 011
<i>BA10supra6</i>	0.77	0.46	005
<i>BA10groesser7</i>	1.03	0.60	005
<i>BA10patsupra1</i>	0.55	0.25	078
<i>BA10patsupra2</i>	0.32	0.14	078
<i>BA10patsupra6</i>	0.40	0.20	078
<i>BA10patsupra8</i>	0.51	0.26	054, 078
<i>BA10patgroesser2</i>	0.57	0.30	066
<i>eliminiert:</i>			
<i>BA10patsupra7</i>	0.49	-0.04	055, 078
56 Voxel	x = -17	y = 65	z = 25

4.7 Parietalcortex: BA7

BA7 wurde als RoI definiert, weil es enge Verbindungen zu präfrontalen Arealen hat und in Vorstudien beschrieben wurde. Es ist das einzige Areal, in dem in den funktionellen Daten eindeutig artefaktverdächtige Signalanstiege von über 4% bei einem Probanden auftraten (*pgn005*). Daher wurde die Auswertung dieses Areals unter Ausschluß dieses Probanden vorgenommen. Eine Mehrzahl der Gesunden zeigt hier in allen Stimulationsintensitäten Aktivität. Auch bei Patienten kommt Aktivierung schon bei subliminaler und bei der Mehrzahl der Patienten unter liminaler und supraliminaler Stimulation vor.

Tab. 4.7-1: Signalanstieg im Parietalcortex: BA7. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt. *Ausreißer:* diese Aktivierung ist auf einen besonders starken Signalanstieg bei einem Probanden zurückzuführen. Daher sind die Signalanstiege einzeln in Tab. 4.7-2 aufgeführt.

Bedingung	Hemisphäre	Clustergröße	Clusterschwerpunkt			Signalanstieg	Kodierung
		in Voxeln	x	y	z	in %	
<i>Gesunde:</i> <i>supraliminal</i>	rechts	1239	43	-43	46	0.28	BA7neusupra2
	rechts	330	8	-60	55	0.19	BA7neusupra3
	rechts	1384	7	-72	42	0.27*	BA7neusupra4
	links	138	-31	-36	60	0.08	BA7neusupra1
	links	783	-27	-48	55	0.25	BA7neusupra5
	links	205	-9	-48	54	0.18	BA7neusupra6
	links	124	-2	-57	53	0.33	BA7neusupra7
	links	1604	-23	-66	45	0.32	BA7neusupra8
	links	151	-1	-74	35	0.34	BA7neusupra9
<i>supra > sub</i>	links	369	-21	-61	47	0.336	BA7neugroesser2
<i>supra > sub</i>	rechts	17	33	-54	57	-.21*	BA7neukleiner1
<i>Patienten:</i> <i>liminal</i>	links	46	-42	-66	48	0.43	BA7patlim1
<i>supraliminal</i>	rechts	35	8	-48	53	0.14	BA7patsupra1
	rechts	15	28	-56	48	0.10	BA7patsupra2
	rechts	138	8	-71	44	0.13	BA7patsupra3
	links	7	-4	-50	51	0.22	BA7patsupra4
	links	28	-7	-74	34	0.14*	BA7patsupra6
<i>supra > sub</i>	rechts	53	29	-45	35	0.23	BA7patgroesser1
	rechts	65	11	-67	43	0.33	BA7patgroesser2
	rechts	65	34	-70	40	0.27	BA7patgroesser3
	links	75	-3	-48	49	0.28	BA7patgroesser4
	links	37	-7	-72	34	0.34	BA7patgroesser5

(1) Gesunde

In BA7 läßt sich Aktivierung nur bei *supraliminaler* Stimulation nachweisen. Hier zeigen sich bilateral verstreute Aktivitätscluster, sowohl median als auch an verschiedenen Lokalisationen lateral, einige davon mit Ausdehnung in BA40 und eins mit Ausdehnung in das visuelle Areal BA19. Es wird keine Hemisphäre bevorzugt.

Ein stärkeres Signal bei supra- als bei subliminaler Stimulation findet sich in einem Cluster links, das vollständig von einem Aktivitätscluster bei supraliminaler Stimulation umschlossen wird. Ein anderes Cluster rechts weist ein schwächeres Signal bei supra- als bei subliminaler Stimulation auf.

(2) Patienten

Ein Cluster zeigt Aktivierung bei *liminaler* Stimulation. Jedoch ist auch bei Patienten Aktivierung in BA7 vor allem bei *supraliminaler* Stimulation zu beobachten. Hier finden sich mehrere kleinere Cluster, die wesentlich weniger ausgedehnt sind als bei Gesunden und mit einer Ausnahme (*BA7patsupra3*) in anderer Lokalisation liegen, d.h. in Gebieten, die bei Gesunden nicht aktiviert sind. Die Cluster liegen mit einer Ausnahme median, eins davon mit Ausdehnung in BA19 (*BA7patsupra3*).

Kleinere Cluster zeigen ein höheres Signal bei supra- als bei subliminaler Stimulation. Sie liegen ganz außerhalb der Aktivitätscluster bei supraliminaler Stimulation bzw. überlappen nur zum kleinen Teil.

(3) Ausreißer

Einige Ausreißer sind in Tab. 4.7-2 berichtet.

Tab. 4.7-2: Ausreißer in BA7. Signalanstieg vor und nach Herausrechnen von Ausreißern für die oben markierten bzw. eliminierten Cluster

Cluster	gesamt	ohne Ausreißer	Ausreißer
BA7neusupra4	0.38	0.27	pgn012
BA7neukleiner1	-0.59	-0.21	pgn006, pgn009
BA7patsupra6	0.24	0.14	pgn078
<i>eliminiert</i>			
BA7neugroesser1	0.50	0.12	pgn012, pgn013
218 Voxel	$x = 8$	$y = 72$	$z = 45$
BA7patsupra5	0.22	0.03	pgn078
182 Voxel	$x = -2$	$y = -71$	$z = 40$

4.8 subcorticale temporale Areale: Amygdala und Hippocampus

Amygdala- und Hippocampusaktivierung findet sich bei subliminaler und liminaler Aktivierung nur bei einzelnen Gesunden und Patienten. Bei der supraliminalen Stimulation zeigt die Mehrheit der Patienten und Gesunden Amygdalaaktivierung, die bei Patienten vor allem rechts und bei

Gesunden vor allem links lokalisiert sind. Hippocampusaktivierung kommt ohne Bevorzugung einer Hemisphäre bei je drei Gesunden und Patienten vor.

In der Gruppenauswertung zeigen dagegen nur die Patienten eine signifikante Aktivierung rechts. Das Cluster liegt klar abgegrenzt in der posterioren Amygdala und im anterioren Hippocampus. In keinem weiteren Vergleich kommen signifikante Voxelcluster vor.

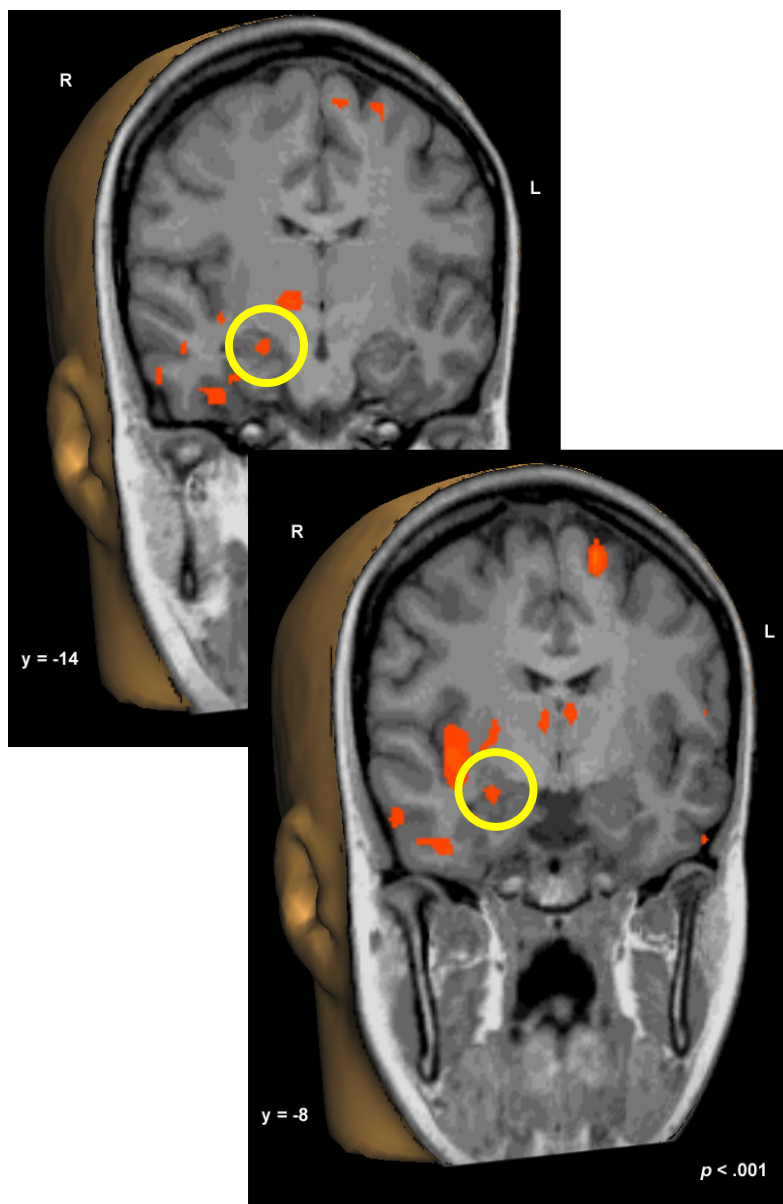


Abb. 4.8-1: Supraliminale Stimulation bei Patienten: rechtsseitige Aktivierung eines Clusters, das sich von der posterioren Amygdala bis in den Hippocampus projiziert. Coronare Schnitte bei $y = -8$ und $y = -14$.

Tab. 4.8-1: Signalanstieg in Amygdala/Hippocampus. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt.

Bedingung	Hemisphäre	Clustergröße in Voxeln	Clusterschwerpunkt			Signalanstieg in %	Kodierung
			x	y	z		
<i>Patienten</i> <i>supraliminal</i>	rechts	205	22	-11	-13	0.13	Amypatsupral

4.9 Gruppenunterschiede

Unterschiedliche Aktivierung bei Gesunden und Patienten ist in den Tab. 4.9.-1 für stärkere Aktivierung bei Gesunden und -2 für stärkere Aktivierung bei Patienten dargestellt.

Unterschiedliche Aktivität findet sich hauptsächlich in Arealen der höheren Reizverarbeitung, nämlich im Cingulum, dem PFC und dem Parietalcortex. Gesunde zeigen in allen Stimulationsbedingungen Cluster größerer Aktivierung, besonders ausgeprägt bei supraliminaler Stimulation. Patienten dagegen weisen bei liminaler Stimulation insgesamt mehr Aktivität auf.

Im Cingulum kommen Cluster verstärkter Aktivität bei Gesunden sowohl bei subliminaler als auch bei supraliminaler Stimulation vor. Diese Cluster liegen in unterschiedlicher Lokalisation und überlappen sich nicht, ebenso wie in der Gruppenauswertung von Gesunden.

Ein Cluster im Hippocampus zeigt unter supraliminaler Stimulation mehr Aktivität bei Patienten als bei Gesunden (vgl. Abb. 4.9-1).

Tab. 4.9-1: Stärkere Aktivierung bei gesunden Probanden in den betrachteten RoI. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt.

Bedingung	Hemisphäre	Areal	Clustergröße	Clusterschwerpunkt			Kodierung
			in Voxeln	x	y	z	
<i>subliminal</i>	rechts	BA24	12	11	33	16	WWsub4
	rechts	BA32	27	5	35	-4	WWsub7
	rechts	BA10	55	4	38	-6	WWsub6
	rechts	BA10	27	35	54	15	WWsub1
	rechts	BA10	86	5	49	-3	WWsub2
	links	BA10	21	-1	37	-11	WWsub8
	links	BA7	38	-1	-40	50	WWsub5neu
<i>liminal</i>	rechts	BA10	7	44	52	6	WWlim1
	rechts	BA46	36	36	28	24	WWlim2
	rechts	BA11	47	23	22	-12	WWlim3
<i>supraliminal</i>	rechts	S1	63	44	-23	43	WWsupra11
	rechts	BA32	379	6	45	13	WWsupra1
	rechts	BA10	784	8	52	9	WWsupra2
	rechts	BA10	597	19	56	8	WWsupra3
	links	S1	82	-24	-23	56	WWsupra10
	links	S2	125	-64	-16	16	WWsupra7
	links	BA24	80	-4	42	13	WWsupra4
	links	BA32	747	-6	47	10	WWsupra5
	links	BA10	251	-8	52	4	WWsupra6
	links	BA7	127	-31	-52	59	WWsupra8neu
	links	BA7	68	-12	64	48	WWsupra9neu

Tab. 4.9-2: Stärkere Aktivierung bei Reizdarmpatienten in den betrachteten RoI. In der letzten Spalte ist die systeminterne Kodierung aufgeführt.

Bedingung	Hemisphäre	Areal	Clustergröße in Voxeln	Clusterschwerpunkt			Kodierung
				x	y	z	
<i>liminal</i>	rechts	BA32	178	9	42	5	WWneglim3
	rechts	BA10	11	7	58	21	WWneglim1
	rechts	BA10	736	8	49	2	WWneglim2
	links	BA32	114	-10	47	6	WWneglim5
	links	BA10	355	-8	52	4	WWneglim4
	links	BA7	12	-26	-47	54	WWneglim6neu
	links	BA7	168	-10	-47	52	WWneglim7neu
<i>supraliminal</i>	rechts	S1	24	23	-29	57	WWnegsupra4
	rechts	BA10	233	37	56	16	WWnegsupra1
	rechts	BA10	166	37	27	25	WWnegsupra2
	rechts	HC	233	22	-14	13	WWnegsupra3

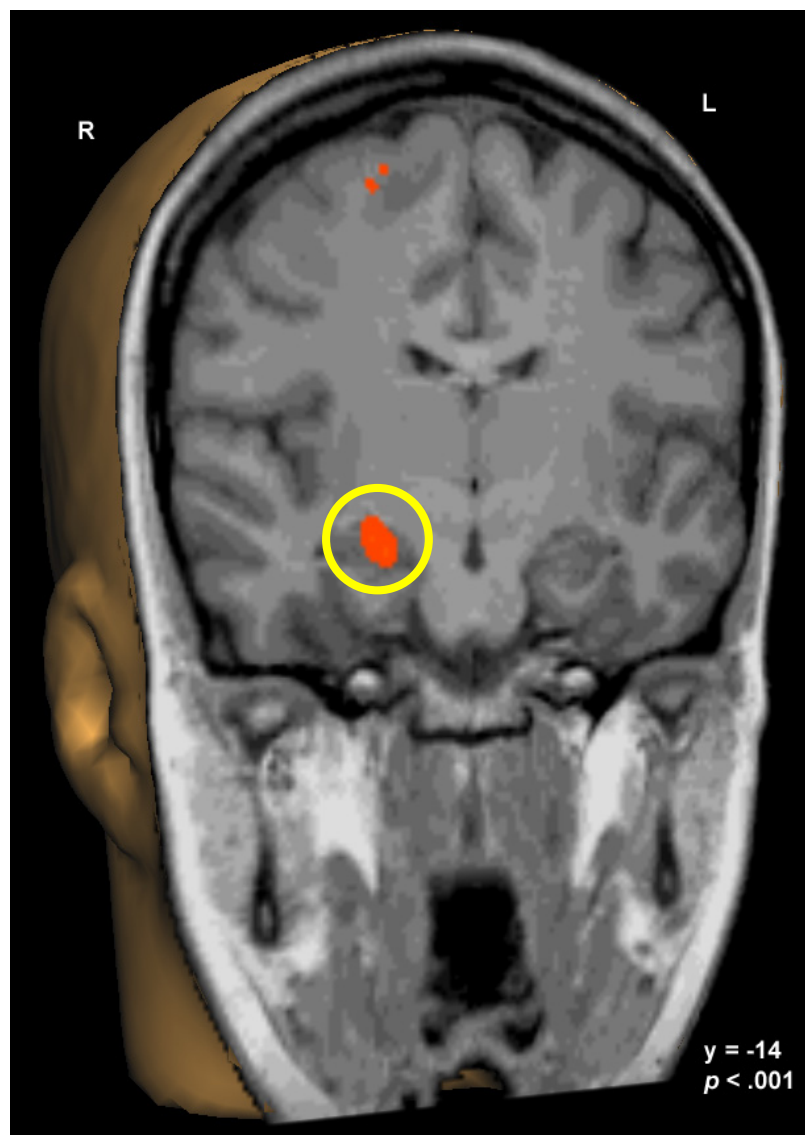


Abb. 4.9-1: supraliminale Stimulation: stärkere Aktivierung bei Patienten als bei Gesunden im Hippocampus. Coronerer Schnitt bei $y = -14$.

5 DISKUSSION

5.1 Hypothesenbezogene Zusammenfassung und Diskussion der Hauptergebnisse

5.1.1 Repräsentation supraliminaler Stimuli bei Gesunden

Aktivität bei supraliminaler Stimulation wurde in allen betrachteten Arealen sowohl auf dem *spinothalamischen* als auch auf dem *vagalen* Pfad (Aziz et al., 2000a) in Einzel- und Gruppenauswertungen gefunden.

Einzigste Ausnahme ist die Gruppenauswertung von BA11, wo sich im Gegensatz zur Einzelauswertung keine Aktivität zeigte. BA11-Aktivierung wurde bisher nur in zwei (mutmaßlich drei²) Arbeiten gefunden (Bernstein et al., 2002; Lotze et al., 2001; Naliboff et al., 2001c). Eine differentielle Analyse der präfrontalen Cortexareale ist in der Literatur nicht vorgenommen worden, und mehrere Arbeiten betrachten den Präfrontalcortex (ein Hirnareal, das mehrere Gyri umfaßt) nur in seiner Gesamtheit (Aziz et al., 2000a). BA11 erhält u.a. Eingänge aus somatosensorischen Arealen und der Amygdala (Kolb & Wishaw, 1996). Welche Rolle dieses Areal im Kontext rektaler Perzeption spielt und worin sich diese Rolle von der anderer präfrontaler Areale wie BA10 unterscheidet, ist jedoch nicht bekannt.

Besonders hervorzuheben ist außerdem der somatosensorische Cortex (S2). Eine präferentielle Repräsentation viszeraler Reize in S2 statt in S1 ist spekuliert worden (Aziz et al., 2000a), jedoch wurde bisher in Studien zur rektalen Perzeption S2-Aktivierung nur dann gefunden, wenn anale und rektale Verarbeitung verglichen wurden (Hobday et al., 2001; Lotze et al., 2001), nicht jedoch wenn ausschließlich rektale Reize zum Einsatz kamen (vgl. Kap. 2.3). In dieser Arbeit konnte zum ersten Mal S2-Aktivierung bei rektalen Reizen klar nachgewiesen werden. Das entspricht den Gegebenheiten bei der ösophagealen Perzeption (Aziz et al., 2000a).

Schwerpunkt der Aktivierung im ACC war das Brodman-Areal 24 und nicht, wie in einigen anderen Studien berichtet, BA32. In der Insula lag anders als in mehreren Vorarbeiten der Schwerpunkt der Aktivierung im posterioren Abschnitt. Bei beiden Arealen wird allerdings in den meisten Vorarbeiten kein Aktivitätsschwerpunkt berichtet. In S1 und Insula lag der Schwerpunkt der Aktivität eindeutig links, während in den anderen Arealen Hemisphärenunterschiede nicht so deutlich ausgeprägt waren.

² bei widersprüchlichen Angaben im Artikel (Lotze et al., 2001)

In dieser Studie wurde zum ersten Mal die Aktivität emotionsverarbeitender temporaler Areale bei Gesunden betrachtet. Obwohl einzelne Probanden in der Einzelauswertung Aktivierung im Hippocampus und eine Mehrheit in der Amygdala zeigen, sind die Ergebnisse der Gruppenauswertung nicht signifikant.

5.1.2 Repräsentation subliminaler Stimuli bei Gesunden

Zur Verarbeitung nicht bewußt wahrnehmbarer (d.h. subliminaler) rektaler Reize existieren zwei Untersuchungen, die jedoch auf eine Gruppenauswertung verzichten (Kern et al., 2001c; Kern & Shaker, 2002). Sie können mit der hier vorgenommenen Einzelauswertung verglichen werden. Die in diesen Arbeiten aktivierten Areale wurden auch in der vorliegenden Arbeit aktiviert.

Ausnahme ist die Insula, die in den Vorarbeiten bei einer Reihe von Probanden aktiviert gesehen wurde, was sich in der hier untersuchten Stichprobe nicht finden ließ. Die Insula ist als Areal der primären viszerale Wahrnehmung beschrieben worden, das seinen Eingang ohne Umweg über den Thalamus direkt aus dem Hirnstamm und hier vor allem aus den Nuclei parabrachiales und dem Nucleus tractus solitarii erhält. Vagale Afferenzen sollen eine niedrige Schwelle haben (Aziz et al., 2000a). Aus diesem Grund ist es sinnvoll, Aktivierung bei *jedem* rektalen Reiz anzunehmen, der stark genug ist um primäre Sensoren zu stimulieren. Die hier verwendeten Stimuli führten zu S1-Aktivierung und wurden also von primären Sensoren registriert. Da die Reizleitung über den Thalamus erfolgt, wäre hier ebenso Aktivität anzunehmen, die – wie in der Insula – nicht beobachtet werden konnte, so daß möglicherweise in beiden Arealen eine Aktivierung zu schwach ist, um zu einem signifikanten Signalanstieg zu führen. Andererseits ist wenig bekannt über die unterschiedlichen Aufgaben des spinalen und des viszerale Wahrnehmungspfad. Eine Hypothese ist, daß die Insula an affektiven und kognitiven Antworten auf viszerale Schmerzreize beteiligt sein soll (Aziz et al., 2000a). Affektiv nicht bedeutsame Reize müßten demzufolge nicht zu einer Insulaaktivierung führen. Beide Überlegungen zur subliminalen Stimulation bleiben jedoch Spekulation, solange nicht mehr über die Rolle der Insula bei der rektalen Perzeption bekannt ist.

Hervorzuheben ist noch Aktivität in BA7, die von Kern et al. bei nur einem Probanden beobachtet wurde und sich in dieser Studie bei der Mehrzahl der gesunden Probanden nachweisen ließ. Teile von BA7 haben enge Verbindungen zu präfrontalen Arealen und sind u.a. für die Integration verschiedener sensorischer Wahrnehmungsmodalitäten und zusammen mit dem Präfrontalcortex für die räumliche Kontrolle von Verhalten zuständig (s. Kap. 2.3) (Kolb & Wishaw, 1996). Das kann also als Hinweis auf eine weitgehende corticale Verarbeitung

vorbewußter Reize gewertet werden, wie sie aus anderen Modalitäten, z.B. bei visuellen Reizen, bekannt ist (Fellows et al., 2002).

In der Gruppenauswertung findet sich dagegen in den meisten Arealen keine signifikante Aktivierung. Dennoch zeigt der Vergleich supraliminaler vs. subliminaler Stimulation wesentlich kleinere Cluster als der Vergleich supraliminal vs. Pause bei gleicher Lokalisation. Das deutet darauf hin, daß es zu einem gewissen, aber nicht signifikanten Signalanstieg in diesen Arealen unter subliminaler Stimulation kommt und daher die Differenz supraliminal vs. Pause größer ist als die Differenz supraliminal vs. subliminal. Das ist ein indirekter Hinweis auf eine qualitativ gleichwertige, quantitativ aber unterschiedliche Repräsentation dieser Stimuli.

Andererseits zeigt sich aber in der Gruppenauswertung signifikante Aktivität in den Arealen antCG, BA10 und BA11, und zwar in Bereichen, die bei supraliminaler Stimulation nicht aktiviert sind bzw. sogar signifikant weniger aktiviert sind. Das spricht dafür, daß hier qualitativ andere Prozesse eine Rolle spielen. Obwohl es Hinweise gibt, daß die präattentive Verarbeitung subliminaler Reize andere Mechanismen benutzt als die Verarbeitung bewußter Reize (Hölzl et al., 1996), muß hier doch am ehesten an Antizipationsmechanismen gedacht werden: in dem verwendeten Stimulationsprotokoll mit vorhersagbaren Stimulations- und Pausenblöcken können die subliminalen Stimulationen als verlängerte Pausen wahrgenommen werden, in denen eine Stimulation antizipiert wird. Beide Hypothesen – eine qualitativ andere Verarbeitung subliminaler Stimuli oder Antizipationsmechanismen – sind in dem verwendeten Paradigma möglich und können nicht getrennt werden.

Antizipation eines Stimulus führt aber doch wahrscheinlich nicht zur Aktivierung primärer sensorischer Areale, so daß die in der Einzelauswertung aufgefundene S1-Aktivität dafür spricht, daß die subliminalen Stimuli als solche zentral repräsentiert werden.

Nicht vollständig klar ist dabei jedoch sowohl bei Kern et al. wie auch in dieser Arbeit, ob es sich bei den in der Einzelauswertung gefundenen Aktivierungen tatsächlich um eine Antwort auf *vorbewußte* Stimuli handelt. Über die Stabilität rektaler Reizschwellen ist wenig bekannt, und möglicherweise zeigen nur diejenigen Probanden Aktivierung, die die „sub“liminalen Stimuli nun doch wahrnehmen. Sporadische Befragung der Probanden *post hoc* ergab, daß tatsächlich einige Stimuli wahrgenommen wurden, während andere als verlängerte Pausen interpretiert wurden. Eine schlüssige Klärung dieser Frage kann jedoch nicht *post hoc*, sondern nur während der Untersuchung selber durch ein Stimulusrating erfolgen. Da die Frage nach der Quantifizierung einer Perzeption jedoch die Perzeption verändern kann (vgl. Kap. 2.3)

verzichteten wir wie auch Kern et al. während der Untersuchung auf eine solche Einschätzung der Stimuli durch die Probanden, so daß diese Frage in der vorliegenden Arbeit nicht mit Sicherheit geklärt werden kann.

5.1.3 Repräsentation der Stimuli bei Patienten

Betrachtet man die Einzelauswertungen bei *supraliminaler* Stimulation, dann werden die Ergebnisse von Gesunden bestätigt: in allen RoI zeigt die Mehrzahl der Patienten eine signifikante Aktivität. In mehreren Arealen (S1, Insula, antCG) kommt es jedoch anders als bei Gesunden nicht zu einer signifikanten Aktivierung in der Gruppenauswertung, und bei subliminaler Stimulation ist auch in der Einzelauswertung so gut wie keine signifikante Aktivierung zu finden.

Hervorzuheben ist daher die rechtshemisphärische Amygdala- und Hippocampus-Aktivierung bei supraliminaler Stimulation, die in der Gruppenauswertung nur bei Patienten signifikant wird. Beide Areale spielen eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung affektiver Stimuli und der Aufrechterhaltung von Emotionen (Graham, 1990; Kolb & Wishaw, 1996; Phillips et al., 2003a). Das signifikante Cluster liegt klar abgegrenzt in der posterioren Amygdala und dem anterioren Hippocampus, so daß unklar ist, ob hier tatsächlich beide Areale aktiviert sind oder ob aufgrund unterschiedlicher Morphologie bei den Patienten sich Aktivierung eines Areals im Mittel auf den Übergang zwischen den beiden nahe beieinander liegenden Gebieten projiziert. In den Einzelauswertungen kommen jedoch beide Areale aktiviert vor.

Für die insgesamt schwächere Signalintensität bei IBS-Patienten in den meisten Arealen sind mehrere Erklärungen denkbar:

- (a) Durch die Anpassung der Reizintensitäten an die individuellen Wahrnehmungsschwellen sollten periphere Veränderungen umgangen werden: wenn physikalisch gleiche Stimuli durch Alterationen z.B. im Darmnervensystem oder durch spinale Sensitivierung von IBS-Patienten zu einem stärkeren primären Signal führen und dadurch stärker wahrgenommen werden, wird das in dem hier verwendeten Paradigma nicht sichtbar. Bei gleicher Wahrnehmung und gleichem primären Signal wäre dann der physikalische Stimulus schwächer. Im Gegenzug ist aber ein umgekehrter Mechanismus denkbar: bei gleichem primären Signal und stärkerer z.B. affektiver Gewichtung wird ein physikalisch gleicher Stimulus stärker wahrgenommen, ohne daß das periphere Signal verändert ist. Durch die Anpassung der Stimulusintensität an die Wahrnehmung würden dann gleich intensiv wahrgenommene Stimuli bei IBS-Patienten durch einen schwächeren physikalischen

Stimulus hervorgerufen und mit einem schwächeren primären Signal einhergehen als bei Gesunden. Tatsächlich ist die bei den IBS-Patienten verwendete Stimulusintensität im Mittel um ca. 25% niedriger als bei Gesunden (auch wenn dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ist, vgl. 3.3.2). Das steht im Einklang damit, daß z.B. in S1 und Insula, den Arealen der primären viszerale Wahrnehmung, keine signifikanten Aktivierungen bei IBS-Patienten, wohl aber bei Gesunden zu beobachten ist. In Arealen, in denen die kognitive oder affektive Bewertung der Stimuli repräsentiert sind, müßte dann eine gleich starke oder stärkere Aktivierung zu beobachten sein. Kandidaten hierfür sind Amygdala und Hippocampus, in denen bei Gesunden kaum, bei Patienten jedoch deutliche Aktivität beobachtet wurde. Genauer kann diese Hypothese der statistische Gruppenvergleich klären, der im nächsten Kapitel diskutiert wird.

- (b) Eine insgesamt schwächer ausgeprägte Repräsentation gleich intensiver rektaler Reize bei IBS-Patienten ist als Interpretation ebenfalls möglich, jedoch nur in Arealen der höheren Verarbeitung denkbar. Es ist nämlich bekannt, daß Reizdarmpatienten physikalisch gleich intensive rektale Reize stärker wahrnehmen als Gesunde (Mertz et al., 1995). Wird hier eine schwächere Aktivierung höherer corticaler Areale gefunden, kann dies mit schwächerer Aktivität inhibierender Netzwerke in Verbindung gebracht werden und die stärkere Reizwahrnehmung erklären. Eine schwächere Signalintensität in Arealen der primären sensorischen Repräsentation ist bei stärkerer Reizwahrnehmung und gleichem physikalischen Reiz jedoch kaum denkbar, denn in diesen Arealen besteht sowohl bei Gesunden als auch bei IBS-Patienten ein Zusammenhang von Stimulusintensität und Signalstärke (vgl. hierzu auch die umfangreiche Literatur zur Perzeption deutlich wahrnehmbarer rektaler Stimuli, die in Kap. 2.3 zusammengefaßt ist).
- (c) Einen Hinweis auf eine methodische Erklärung dieser schwächeren Aktivierung bietet der Vergleich supra- mit subliminaler Stimulation. Bei Gesunden finden sich hier signifikante Cluster in gleicher Lokalisation wie beim Vergleich von supraliminaler Stimulation mit der Pausenbedingung, die Cluster sind jedoch erheblich kleiner. Das läßt sich als Hinweis für eine kontinuierliche Zunahme des Signals bei Zunahme der Stimulusintensität werten.

Bei Patienten dagegen führt der Vergleich supra- vs. subliminal zu erheblich größeren signifikanten Clustern als der Vergleich supraliminal vs. Pause. Das ist ein Hinweis auf eine Signalabnahme in der subliminalen Stimulation im Vergleich zur Pausenbedingung. Eine solche Signalabnahme kann sowohl die z.T. fehlenden signifikanten Aktivierungen in der

supra- wie auch das fast völlige Fehlen von Aktivierungen in der subliminalen Bedingung erklären. Ein möglicher Grund ist die von Bonaz et al. vorgeschlagene hohe basale Aktivität bei Reizdarmpatienten im Vergleich zu Gesunden (Bonaz et al., 2002b) (vgl. Kap. 2.3). Da jedoch noch kein schlüssiges Erklärungsmodell hierfür oder für Signalabnahmen existiert (vgl. Kap. 3.4.2), wurde dieser Frage nicht weiter nachgegangen. Vor diesem Hintergrund wäre zu erwarten, daß Patienten in allen Arealen eine geringere Aktivierung als Gesunde in allen Stimulationsbedingungen zeigen.

5.1.4 Vergleich von Gesunden und IBS-Patienten

Hauptergebnis des statistischen Vergleiches der Aktivierung beider Gruppen ist: Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen in beiden Richtungen, jedoch annähernd ausschließlich in Arealen der höheren Verarbeitung. Das spricht gegen die oben erwähnte Hypothese, daß bei Reizdarmpatienten durch den physikalisch etwas schwächeren Stimulus ein schwächeres primäres Signal gemessen wird.

(1) Gruppenunterschiede bei subliminaler Stimulation: Bei der schwächsten Stimulation kommt es im Arealen der höheren corticalen Verarbeitung zu einer stärkeren Aktivität bei Probanden als bei Patienten. Dieser Befund läßt sich mit zwei der oben beschriebenen Schlußfolgerungen vereinbaren: einerseits daß es bei Patienten in höheren Arealen zu einer Signalabnahme in der subliminalen Stimulationsbedingung kommt, da die Pausen von Antizipationsvorgängen bestimmt werden; andererseits daß die Aktivierung inhibierender Netzwerke in höheren corticalen Arealen weniger ausgeprägt ist. Für die dritte Hypothese – ein schwächeres primäres Signal bei gleicher wahrgenommener Reizintensität - findet sich hier kein Hinweis, da in den Arealen der primären Repräsentation keine Gruppenunterschiede zu finden sind.

(2) Gruppenunterschiede bei liminaler Stimulation: Bei Stimulation im Bereich der Wahrnehmungsschwelle finden sich Unterschiede in beide Richtungen im Präfrontalcortex sowie zugunsten von Patienten im Cingulum und BA7. Von der Voxelzahl her dominiert aber eindeutig die stärkere Aktivität bei IBS-Patienten in allen Arealen. Dieser Befund zeigt sich nur bei liminaler, nicht jedoch bei supraliminaler Stimulation. Eine naheliegende Interpretation ist, daß höhere kognitive und emotionale Verarbeitungsschritte bei Patienten schon bei Reizen im Bereich der Wahrnehmungsschwelle erfolgen und bei Gesunden erst bei eindeutig wahrnehmbaren (supraliminalen) Reizen. Ein Selektionsmechanismus, der irrelevante Reize für die höhere Verarbeitung auswählt, hätte nach dieser Interpretation eine niedrigere Schwelle. Diese Erklärung ist kompatibel mit der Hypothese einer verstärkten Aufmerksamkeit von

Reizdarmpatienten auf den Darm (Blomhoff et al., 2000a; Blomhoff et al., 2000b; Gibbs-Gallagher et al., 2001; Naliboff et al., 1997; Whitehead & Palsson, 1998).

(3) Gruppenunterschiede bei supraliminaler Stimulation: Bei eindeutig wahrnehmbarer Stimulation zeigen Gesunde in den meisten Arealen stärkere Aktivität als Patienten. Patienten wiederum weisen in S1, BA10 und im Hippocampus mehr Aktivität auf als Probanden.

Im rechten S1 finden sich drei kleinere Cluster mit Gruppenunterschieden: zwei zeigen ein stärkeres Signal bei Probanden und eins ein stärkeres Signal bei Patienten. Das spricht eher für eine unterschiedliche Lokalisation der S1-Aktivierung als für ein unterschiedliches Ausmaß der Aktivität. Im Kontext der großen interindividuellen Variabilität gerade des Gyrus postcentralis (Talairach & Tournoux, 1988) läßt sich das eher als (zufälliger) Unterschied in der Morphologie zwischen den Gruppen interpretieren und nicht als funktioneller Unterschied.

Eine stärkere Aktivierung bei Probanden in S2 kann man nicht als verstärktes primäres Signal interpretieren, da bisher unklar ist, ob S2 überhaupt ein primäres Areale für die rektale Wahrnehmung darstellt. Die vorliegende Arbeit ist die erste Untersuchung, die ausschließlich rektale Reize verwendet und dabei S2-Aktivierung registriert.

Davon abgesehen sind in den primären Arealen keine Gruppenunterschiede nachzuweisen. In Anbetracht der deutlich ausgeprägten Gruppenunterschiede in Arealen der höheren Verarbeitung spricht das – mit den Einschränkungen, die für die BOLD-Technik gelten – für ein gleich ausgeprägtes primäres Signal, obwohl die physikalische Intensität der Stimuli unterschiedlich ist.

Gruppenunterschiede finden sich dagegen in den meisten übrigen Arealen. Das läßt sich zunächst allgemein als veränderte höhere Verarbeitung interpretieren, ohne eine Richtung anzugeben. Man muß nämlich die oben besprochene methodische Erklärungsmöglichkeit berücksichtigen, daß der Vergleich supraliminal vs. Pause in der Patientengruppe möglicherweise deshalb so wenig Aktivierungen erbringt, weil die Pausenbedingung keine echte Pausenbedingung darstellt (s.o.), eine Beobachtung, die bereits in einer Vorstudie gemacht wurde (Bonaz et al., 2002a). Dann wäre eine stärkere Aktivierung bei Probanden aber in allen Arealen zu erwarten bzw. ein protokollbedingtes Artefakt. Nur das Nichtvorhandensein eines solchen Unterschiedes oder eine stärkere Aktivierung bei Patienten ließe sich dann schlüssig auswerten.

Andererseits läßt sich nach einer anderen Hypothese abgeschwächte Signalintensität in höherer corticalen Arealen bei IBS-Patienten als verminderte Aktivität inhibierender Netzwerke

interpretieren, die mit der stärkeren Wahrnehmung eines physikalisch gleichartigen Stimulus kompatibel sind. Ein schwächeres Signal im ACC bei IBS-Patienten beispielsweise wurde auch von anderen Gruppen gefunden (Bernstein et al., 2002; Naliboff et al., 2001b; Silverman et al., 1997).

Bei Patienten findet sich ein stärkeres Signal in präfrontalen Bereichen. Das entspricht den Ergebnissen zweier weiterer Arbeiten (Naliboff et al., 2001a; Yuan et al., 2003), ohne daß dort aber auch Cluster mit erhöhtem Signal bei Probanden in den gleichen Arealen gefunden worden wäre. Insofern ist die Gleichwertigkeit der Ergebnisse unklar.

Außerdem weisen Patienten bei supraliminaler Stimulation einen höheren Signalanstieg im Hippocampus auf. Das korrespondiert zu der nur bei Patienten zu findenden signifikanten Hippocampusaktivierung bei supraliminaler Stimulation und ist ein Hinweis auf eine veränderte emotionale Verarbeitung der Stimuli bei Reizdarmpatienten.

Wird auch in Lehrbüchern noch die Rolle des Hippocampus bei der räumlichen Orientierung und bei Gedächtnisfunktionen betont (Kolb & Wishaw, 1996), so hat sich doch experimentell eine übergeordnete Rolle bei der affektiv gefärbten Verhaltenskontrolle herauskristallisiert (Phillips et al., 2003a). Im Modell des septohippocampalen Systems von (Gray & McNaughton, 2000) dient der Hippocampus als Vergleichsmodul, das Abweichungen der Außenwelt vom erwarteten Zustand (*mismatch*) entdeckt. Sobald Schmerz, Bestrafung oder das Ausbleiben von Verstärkung bemerkt wird, übernimmt der Hippocampus dieser Theorie zufolge die Verhaltenskontrolle und setzt das *behavioral inhibition system (BIS)*, also Verhaltensinhibition in Gang, die Gray mit Angstreaktionen gleichsetzt (Gray, 1984; Gray, 1996). Kontextkontrolle im räumlichen und kognitiven Sinne ist in diesem Modell eine entscheidende Aufgabe des Hippocampus und kann die experimentell belegte Rolle des Hippocampus bei entsprechenden Aufgaben erklären.

Eine verstärkte hippocampale Aktivität bei Reizdarmpatienten läßt sich also folgendermaßen interpretieren: bei gleicher subjektiver Reizintensität wird stärker als bei Gesunden Schmerz antizipiert und daher eine affektiv gefärbte Verhaltensantwort im Sinne der Angstreaktion in Gang gesetzt. Das entspricht der klinischen Beobachtung.

Eine andere Interpretationslinie ist die Schädigung des Hippocampus durch Glucocorticoide und Stress, von Sapolsky et al. in vielen Experimenten nachgewiesen (Sapolsky, 1992). Das Reizdarmsyndrom wird als streßassoziierte Erkrankung angesehen (Delvaux, 1999; Mayer, Naliboff, Chang, & Coutinho, 2001; Moennikes et al., 2001), und es ist denkbar, daß ein geschädigter Hippocampus kompensatorisch überaktiv erscheint. Solche kompensatorische

Überaktivität ist z.B. im Präfrontalcortex von Schizophrenen postuliert worden (Hariri & Weinberger, 2003; Weinberger et al., 2001). Im Gegensatz zu anderen streßassoziierten Erkrankungen fehlen beim Reizdarmsyndrom jedoch Berichte über erhöhte Spiegel von Streßhormonen und die Befunde zur Streßreaktivität sind widersprüchlich (Payne, Blanchard, Holt, & Schwarz, 1992; Plante, Lawson, Kinney, & Mello, 1998), so daß diese Interpretation spekulativ und weniger wahrscheinlich ist als die vorgenannte.

Insgesamt sind also deutliche Unterschiede zwischen Probanden und Patienten in Arealen der höheren Verarbeitung festzustellen. Stärkere Aktivität bei Gesunden zeigt sich in BA10 und im ACC, letzteres kompatibel mit den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen. Stärkere Aktivität bei Patienten findet sich in anderen BA10-Regionen und im Hippocampus. Das letztere Ergebnis liefert einen weiteren Hinweis auf die erhöhte emotionale Relevanz rektaler Reize für diese Patienten.

Nicht ganz ausgeschlossen werden kann der Einfluß des emotionalen Kontextes: während die Gesunden zumeist naiv für die Untersuchungssituation waren, hatten die Patienten vor dieser Studie eine oder mehrere Kolonoskopien erlebt. Die Untersuchungssituation kann daher u.U. für Gesunde als unangenehmer erlebt werden. Negativer emotionaler Kontext führt zu stärkerer Aktivierung im ACC und der Insula in Antwort auf viszerale Reize (Phillips et al., 2003b). Dieser Einfluß läßt sich allerdings bei Verwendung einer Kontrollgruppe Gesunder nicht eliminieren. Hier müßten andere gastroenterologische Patienten als Vergleichspopulation herangezogen werden.

5.2 Methodische Überlegungen

Drei Interpretationsprobleme dieser Arbeit ließen sich durch eine veränderte Methodik klären:

- (a) Aufgrund des vorhersagbaren Paradigmas mit langen Stimulationsblöcken und kurzen Pausen können Antizipationsvorgänge in den subliminalen Stimulationsblöcken nicht zweifelsfrei von Verarbeitungsvorgängen getrennt werden. In einem Paradigma mit gleich langen Stimulationen und Pausen wären Pause und subliminale Stimulation hinsichtlich Antizipationsvorgängen vergleichbar – hier sollte also die Verarbeitung subliminaler Reize klarer abgebildet werden.
- (b) Umgekehrt wurde spekuliert, daß bei Patienten in den Pausen Antizipationsvorgänge eine große Rolle spielen, die zu einer Signalabnahme führen könnten, sobald „etwas passiert“.

Hier böte es sich an, als Vergleichsbedingung nicht eine Pause, sondern ein Block mit einer anders gearteten Stimulation (z.B. visuell, akustisch) heranzuziehen.

- (c) Um die Einflüsse peripherer Veränderungen getrennt darzustellen, müßten – wie oben dargestellt – physikalisch gleichwertige Stimuli in beiden Gruppen eingesetzt werden. Das war nicht das Ziel der vorliegenden Arbeit und im Rahmen der Untersuchung *vorbewußter* Stimuli auch nicht möglich. Um die Ergebnisse der Arbeit jedoch auszuweiten und besser kontrollieren zu können, wäre es denkbar, weitere Untersuchungen mit fest vorgebenen Stimulusintensitäten in einem sehr niedrigen Bereich durchzuführen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Reizdarmsyndrom ist eine häufige Erkrankung in unterschiedlichen Kulturkreisen und führt trotz seiner *quoad vitam* günstigen Prognose zu starkem Leiden und in der Folge zur Inanspruchnahme von Ressourcen im Gesundheitssystem und nicht selten zur Invalidität. Zur Pathogenese sind verschiedene Modelle vorgeschlagen worden. Einzig eine Hypersensitivität gegenüber viszeralen Reizen konnte als sensitiver und spezifischer Marker identifiziert werden. Hintergrund dieser Hypersensitivität könnten Veränderungen auf unterschiedlichen Ebenen sein, z.B. auf Ebene der primären Sensoren, auf spinaler Ebene oder in unterschiedlichen Systemen des ZNS. Zur *in-vivo*-Untersuchung von ZNS-Strukturen sind bildgebende Verfahren wie das *fMRI* Methode der Wahl. In dieser Arbeit wurden unter Umgehung peripherer Einflüsse gezielt zentrale Veränderungen beim Reizdarmsyndrom untersucht. Da bekannt ist, daß die präattentive Verarbeitung nicht bewußt wahrnehmbarer Reize anders erfolgt als die attentive, und da die Mehrzahl der Darmreize nicht bewußt wahrnehmbar ist, wurden gezielt vorbewußte und bewußt wahrnehmbare Stimuli verglichen. Die Stimulusintensität war an die Reizschwelle angepaßt, um periphere Veränderungen zu umgehen. Acht Patienten und acht Probanden wurden in einem Stimulationsprotokoll mit Reizen knapp ober- und unterhalb der Wahrnehmungsschwelle mit einer BOLD-Untersuchung hinsichtlich der Aktivierung corticaler und subcorticaler Areale verglichen.

Es zeigten sich Veränderungen bei der präattentiven Verarbeitung rektaler Reize, also unterhalb der bewußten Wahrnehmungsschwelle. Diese Veränderungen finden sich nicht auf Stufe der primären Repräsentation, was den Voraussetzungen entspricht, da bei der Anpassung der Stimulusintensität an die individuelle Reizschwelle auch das primäre Signal angeglichen wird. (Yamasaki, Kakigi, Watanabe, & Hoshiyama, 2000)

Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch eindeutig Veränderungen auf höheren Ebenen der Reizverarbeitung. Hier sind insbesondere das Cingulum und der Präfrontalcortex als höhere corticale Areale zu nennen. Bei liminaler Stimulation weisen Patienten in diese Arealen ein höheres Signal auf als Gesunde, während bei supraliminaler Stimulation Gesunde ein stärkeres Signal zeigen. Das ist ein Hinweis auf die *erniedrigte Aufmerksamkeitsschwelle* von Reizdarmpatienten in Hinsicht auf den Darm: schon schwächere Reize führen zu einer höheren Verarbeitung.

Das höhere Signal bei Gesunden bei sub- und supraliminaler Stimulation kann einerseits als Methodenartefakt gesehen werden: durch ein hohes Signal in der Pausenbedingung wird ein

erhöhtes Signal bei der Stimulation nicht entdeckt. Eine andere Interpretationslinie ist die schwächere Aktivität inhibierender corticaler Netzwerke bei Reizdarmpatienten, die mit einer stärkeren Stimuluswahrnehmung kompatibel ist. Zu dieser Interpretation paßt allerdings nicht die erhöhte Aktivität bei Patienten unter liminaler Stimulation. Eine endgültige Klärung der Frage, ob Reizdarmpatienten in den Pausen ein erhöhtes Signal in corticalen Arealen aufweisen, könnte jedoch nur mit Techniken gefunden werden, die anders als die BOLD-Technik die absolute Aktivierung eines Areals messen (wie *ASL*, *arterial spin labeling*) (Golay, Hendrikse, & Lim, 2004; Norris, 2003).

In dieser Studie wurde zum ersten Mal die hippocampale Aktivität betrachtet. Hier zeigen Patienten ebenfalls stärkere Aktivierung bei supraliminaler Stimulation. Das kann mit der *größeren affektiven Valenz* viszeraler Reize für diese Patienten erklärt werden.

Die vorliegende Arbeit bietet also klare Hinweise auf eine veränderte höhere Verarbeitung von rektalen bewußten und vorbewußten Reizen bei Reizdarmpatienten, und zwar sowohl hinsichtlich einer niedrigeren Aufmerksamkeitsschwelle als auch hinsichtlich einer höheren affektiven Valenz. Belege für ein verändertes primäres Signal wurden protokollbedingt nicht gefunden. Zudem wäre die BOLD-Technik möglicherweise nicht sensitiv genug, um die Stärke der Aktivierung primärer Areale zu bestimmen. Beispielsweise bei der Frage, ob Ablenkung das primäre Schmerzsignal beeinflußt oder nicht, konnte eine schlüssige Antwort erst mit magnetoenzephalographischen Arbeiten gegeben werden (Yamasaki, Kakigi, Watanabe, & Naka, 1999). Hier wären also weitere Arbeiten mit sensitiveren Methoden notwendig, um zu klären, ob die zentralen oder die peripheren Veränderungen beim Reizdarmsyndrom im Vordergrund stehen.

7 LITERATUR

- Ahles, T. A., Blanchard, E. B., & Leventhal, H. (1983). Cognitive control of pain: Attention to the sensory aspects of the cold pressor stimulus. *Cognitive Therapy and Research*, 15, 159-178.
- Aine, C. J. (1995). Conceptual overview and critique of functional neuroimaging techniques in humans: I. MRI/fMRI and PET. *Critical Reviews in Neurobiology*, 9, 229-309.
- American Psychiatric Association (Ed.) (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edition revised (DSM-III-R)*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association (Ed.) (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Ansorge, U., Klotz, W., & Neumann, O. (1998). Manual and verbal responses to completely masked (unreportable) stimuli. *Perception*, 27, 1177-1189.
- Aziz, Q., Schnitzler, A., & Enck, P. (2000a). Functional neuroimaging of visceral sensation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 17, 604-612.
- Aziz, Q., Thompson, D. G., Ng, V. W. K., Hamdy, S., Sarkar, S., Brammer, M. J. et al. (2000b). Cortical processing of human somatic and visceral sensation. *Journal of Neuroscience*, 20, 2657-2663.
- Bach, D. (2002). *Einfluß von Körperwahrnehmung und -aufmerksamkeit auf psychophysiologische Belastungsreaktionen*. Unveröffentlichte Diplomarbeit: TU Berlin.
- Bach, D. & Erdmann, G. (2003). Habituelle Körperwahrnehmung moderiert den Effekt von Körperaufmerksamkeit auf die Belastungsreaktion. *Verhaltenstherapie*, 13, 28.
- Baciu, M. V., Bonaz, B. L., Papillon, E., Bost, R. A., Le Bas, J. F., Fournet, J. et al. (1999a). Central processing of rectal pain: a functional MR imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 20, 1920-1924.
- Baciu, M. V., Bonaz, B. L., Papillon, E., Bost, R. A., Le Bas, J. F., Fournet, J. et al. (1999b). Central processing of rectal pain: a functional MR imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 20, 1920-1924.
- Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*, 125, 310-319.

-
- Barbara, G., Stanghellini, V., De Giorgio, R., Cremon, C., Cottrell, G. S., Santini, D. et al. (2004). Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 126, 693-702.
- Bercik, P., Wang, L., Verdú, E. F., Mao, Y. K., Blennerhassett, P., Khan, W. I. et al. (2004). Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology*, 127, 179-187.
- Berman, S., Chang, L., Suyenobu, B., Derbyshire, S. W., Stains, J., FitzGerald, L. et al. (2002a). Condition-specific deactivation of brain regions by 5-HT₃ receptor antagonist alosetron. *Gastroenterology*, 123, 969-977.
- Berman, S., Munakata, J., Naliboff, B. D., Chang, L., Mandelkern, M., Silverman, D. et al. (2000). Gender differences in regional brain response to visceral pressure in IBS patients. *European Journal of Pain*, 4, 157-172.
- Berman, S., Naliboff, B., Chang, L., FitzGerald, L., Antolin, T., Camplone, A. et al. (2002b). Enhanced preattentive central nervous system reactivity in irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 97, 2791-2797.
- Bernstein, C. N., Frankenstein, U. N., Rawsthorne, P., Pitz, M., Summers, R., & McIntyre, M. C. (2002). Cortical mapping of visceral pain in patients with GI disorders using functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Gastroenterology*, 97, 319-327.
- Bernstein, C. N., Niazi, N., Robert, M., Mertz, H., Kodner, A., Munakata, J. et al. (1996). Rectal afferent function in patients with inflammatory and functional intestinal disorders. *Pain*, 66, 151-161.
- Bloch, F. (1946). Nuclear Induction. *Physical Review*, 70, 460-474.
- Blomhoff, S., Jacobsen, M. B., Spetalen, S., Dahm, A., & Malt, U. F. (2000a). Perceptual hyperreactivity to auditory stimuli in patients with irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 6, 583-589.
- Blomhoff, S., Spetalen, S., Jacobsen, M. B., Vatn, M., & Malt, U. F. (2000b). Intestinal reactivity to words with emotional content and brain information processing in irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 45, 1160-1165.

- Bonaz, B., Baciú, M., Papillon, E., Bost, R., Gueddah, N., Le Bas, J. F. et al. (2002a). Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study. *American Journal of Gastroenterology*, 97, 654-661.
- Bonaz, B., Baciú, M., Papillon, E., Bost, R., Gueddah, N., Le Bas, J. F. et al. (2002b). Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study. *American Journal of Gastroenterology*, 97, 654-661.
- Bonaz, B., Baciú, M., Papillon, E., Bost, R., Gueddah, N., Le Bas, J. F. et al. (2002c). Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study. *American Journal of Gastroenterology*, 97, 654-661.
- Bonaz, B., Baciú, M., Papillon, E., Bost, R., Gueddah, N., Le Bas, J. F. et al. (2002d). Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study. *American Journal of Gastroenterology*, 97, 654-661.
- Borkenau, P. & Ostendorf, F. (1993). *NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae*. Göttingen: Hogrefe.
- Bouin, M., Plourde, V., Boivin, M., Riberdy, M., Lupien, F., Laganière, M. et al. (2002). Rectal distension testing in patients with irritable bowel syndrome: Sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology*, 122, 1771-1777.
- Bouras, E. P., O'Brien, T. J., Camilleri, M., O'Connor, M. K., & Mullan, B. P. (1999). Cerebral topography of rectal stimulation using single photon emission computed tomography. *American Journal of Physiology*, 277, G687-G694.
- Calejesan, A. A., Kim, S. J., & Zhuo, M. (2000). Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex. *European Journal of Pain*, 4, 83-96.
- Camilleri, M., Couli, B., & Tack, J. F. (2000). Visceral hypersensitivity: Facts, speculations, and challenges. *Gut*, 48, 125-131.
- Caviness jr., V. S., Lange, N. T., Makris, N., Herbert, M. R., & Kennedy, D. N. (1999). MRI-based volumetrics: Emergence of a developmental brain science. *Brain and Development*, 21, 289-295.

-
- Chang, L., Berman, S., Mayer, E. A., Suyenobu, B., Derbyshire, S., Naliboff, B. et al. (2003). Brain responses to visceral and somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *American Journal of Gastroenterology*, 98, 1354-1361.
- Chang, L., Munakata, J., Mayer, E. A., Schmulson, M. J., Johnson, T. D., Bernstein, C. N. et al. (2000). Perceptual responses in patients with inflammatory and functional bowel disease. *Gut*, 47, 197-505.
- Collet, L., Meunier, P., Duclaux, R., Chery-Croze, S., & Falipou, P. (1988). Cerebral evoked potentials after endorectal mechanical stimulation in humans. *American Journal of Physiology*, 254, G447-G482.
- Damadian, R. (1971). Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171, 1151-1153.
- Davis, M. & Whalen, P. J. (2001). The amygdala: Vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, 6, 13-34.
- Delvaux, M. (1999). Stress and visceral perception. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 13 Suppl A, 32A-36A.
- Derbyshire, S. W. G. (2003). A systematic review of neuroimaging data during visceral stimulation. *American Journal of Gastroenterology*, 98, 12-20.
- DiNardo, P. A. & Barlow, D. H. (1988). *Anxiety disorders interview schedule - revised (ADIS-R)*. Albany, NY: Graywind.
- Drossman, D. A., Ringel, Y., Vogt, B. A., Leserman, J., Lin, W., Smith, J. K. et al. (2003). Alterations of brain activity associated with resolution of emotional distress and pain in a case of severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 124, 754-761.
- Fellows, S., Tabaza, R., Heumann, M., Klotz, W., Neumann, O., Schwarz, M. et al. (2002). Modification of a functional motor task by non-consciously perceived sensory stimuli. *Neuroreport*, 16, 637-640.
- Frankenstein, U. N., Richter, W., McIntyre, M. C., & Rémy, F. (2001). Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. *Neuroimage*, 14, 827-836.
- Friston, K. J., Holmes, A., Poline, J.-B., Price, C. J., & Frith, C. D. (1996). Detecting activations in PET and fMRI: Levels of Inference and Power. *Neuroimage*, 40, 223-235.
- Gibbs-Gallagher, N., Palsson, O. S., Levy, R. L., Meyer, K., Drossman, D. A., & Whitehead, W. E. (2001). Selective recall of gastrointestinal-sensation words: Evidence for a cognitive-

behavioral contribution to irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 96, 1133-1138.

Goebel, R. (1996). Brainvoyager: A program for analyzing and visualizing functional and structural magnetic resonance data sets. *Neuroimage*, 3, S604.

Goebel, R., Khorram-Sefat, D., Muckli, L., Hacker, H., & Singer, W. (1998). The constructive nature of vision: Direct evidence from functional magnetic resonance imaging studies of apparent motion and motion imagery. *European Journal of Neuroscience*, 10, 1563-1573.

Golay, X., Hendrikse, J., & Lim, T. C. (2004). Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 15, 10-27.

Graham, R. B. (1990). *Physiological Psychology*. Belmont, CA: Wadsworth.

Gray, J. A. (1984). The neuropsychology of anxiety. In K. Pawlik (Ed.), *Fortschritt der Experimentalpsychologie* (pp. 52-71). Berlin: Springer.

Gray, J. A. (1996). A model of the limbic system and basal ganglia: applications to anxiety and schizophrenia. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences* (pp. 1165-1176). Cambridge, MA: Bradford.

Gray, J. A. & McNaughton, N. (2000). *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions fo the septohippocampal system*. (2 ed.) Oxford, UK: Oxford University Press.

Greenwood-Van Meerveld, B., Gibson, M., Gunter, W., Shephard, J., Foreman, R., & Myers, D. (2001). Stereotaxic delivery of cortocosterone to the amygdala modulates colonic sensitivity in rats. *Brain Research*, 893, 135-142.

Hadjistavropoulos, H. D., Hadjistavropoulos, T., & Quine, A. (2000). Health anxiety moderates the effects of distraction versus attention to pain. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 425-438.

Hamaguchi, T., Kano, M., Rikimaru, H., Kanazawa, M., Itoh, M., Yanai, K. et al. (2004). Brain activity during distension of the descending colon in humans. *Neurogastroenterology and Motility*, 16, 299-309.

Harel, N., Lee, S.-P., Nagaoka, T., Kim, D.-S., & Kim, S.-G. (2002). Origin of negative blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 22, 908-917.

Hariri, A. R. & Weinberger, D. R. (2003). Imaging Genomics. *British Medical Bulletin*, 65, 259-270.

-
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar*. Bern: Hans Huber.
- Heaton, K. W., Radvan, J., Cripps, H., Mountford, R. A., Braddon, F. E. M., & Hughes, A. O. (1993). Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: A prospective study. *Gut*, 33, 812-824.
- Heeger, D. J., Huk, A. C., Geisler, W. S., & Albrecht, D. G. (2000). Spikes versus BOLD: What does neuroimaging tell us about neuronal activity. *Nature Neuroscience*, 3, 631-633.
- Hobday, D. I., Aziz, Q., Thaker, N., Hollander, I., Jackson, A., & Thompson, D. G. (2001). A study of the cortical processing of ano-rectal sensation using functional MRI. *Brain*, 124, 361-368.
- Hobday, D. I., Hobson, A., Furlong, P. L., Thompson, D. G., & Aziz, Q. (2000). Comparison of cortical potentials evoked by mechanical and electrical stimulation. *Neurogastroenterology and Motility*, 12, 547-554.
- Hölzl, R., Erasmus, L.-P., & Möltner, A. (1996). Detection, discrimination and sensation of visceral stimuli. *Biological Psychiatry*, 42, 199-214.
- Houghton, L. A., Wych, J., & Whorwell, P. J. (1995). Acute diarrhoea induces rectal sensitivity in women but not men. *Gut*, 37, 270-273.
- Hsieh, J.-C., Stone-Elander, S., & Ingvar, M. (1999). Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: A positron emission tomography study. *Neuroscience Letters*, 262, 61-64.
- Janke, W. & Erdmann, G. (1997). *Stressverarbeitungsfragebogen (SVF 120)*. Göttingen: Hogrefe.
- Keogh, E., Hatton, K., & Ellery, D. (2000). Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women. *Pain*, 85, 225-230.
- Kern, M. K., Jaradeh, S., Arndorfer, R. C., Jesmanowicz, A., Hyde, J., & Shaker, R. (2001a). Gender differences in cortical representation of rectal distension in healthy humans. *American Journal of Physiology*, 281, G1512-G1523.
- Kern, M. K., Jaradeh, S., Arndorfer, R. C., Jesmanowicz, A., Hyde, J., & Shaker, R. (2001b). Gender differences in cortical representation of rectal distension in healthy humans. *American Journal of Physiology*, 281, G1512-G1523.

- Kern, M. K., Jaradeh, S., Arndorfer, R. C., Jesmanowicz, A., Hyde, J., & Shaker, R. (2001c). Gender differences in cortical representation of rectal distension in healthy humans. *American Journal of Physiology*, 281, G1512-G1523.
- Kern, M. K. & Shaker, R. (2002). Cerebral cortical registration of subliminal visceral stimulation. *Gastroenterology*, 122, 290-298.
- Kern, M. K. & Shaker, R. (2003). Further characterization of human brain processing of viscerosensation: The role of gender and a word of caution. *Gastroenterology*, 124, 1975-1977.
- Klotz, W. & Neumann, O. (1999). Motor activation without conscious discrimination in metacontrast masking. *Journal of Experimental Psychology*, 25, 976-992.
- Kolb, B. & Wishaw, I. Q. (1996). *Fundamentals of Human Neuropsychology*. (4 ed.) New York & Oxford: Freeman.
- Ladabaum, R., Minoshima, S., & Owyang, C. (2000). Pathobiology of visceral pain: Molecular mechanisms and therapeutic implications. V. Central nervous system processing of somatic and visceral sensory signals. *American Journal of Physiology*, 279, G1-G6.
- Lauterbur, P. C. (1973). Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242, 190-191.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar*. Weinheim: Beltz.
- Lembo, T., Naliboff, B., Martin, K., Munakata, J., Parker, R. A., Gracely, R. H. et al. (2000). Irritable bowel syndrome patients show altered sensitivity to exogenous opioids. *Pain*, 87, 137-147.
- Leventhal, H., Brown, D., Shacham, S., & Engquist, G. (1979). Effects of preparatory information about sensations, threat of pain and attention on cold pressor distress. *Journal of Personality and Social Psychology*, 37, 688-714.
- Loening-Baucke, V., Anderson, R. H., Yamada, T., & Zhu, Y.-X. (1995). Study of the afferent pathways from the rectum with a new distension control device. *Neurology*, 45, 1510-1516.
- Loening-Baucke, V. & Yamada, T. (1993). Cerebral potentials evoked by rectal distension in humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 88, 447-452.
- Logothetis, N. (2003). The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *Journal of Neuroscience*, 23, 3963-3971.

-
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, *412*, 150-157.
- Lotze, M., Wietek, B., Birbaumer, N., Ehrhardt, J., Grodd, W., & Enck, P. (2001). Cerebral activation during anal and rectal stimulation. *Neuroimage*, *14*, 1027-1034.
- Margraf, J., Schneider, S., & Ehlers, A. (1991). *Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen (DIPS)*. Berlin: Springer.
- Mathiesen, C., Caesar, K., Akgören, N., & Lauritzen, M. (1998). Modification of activity-dependent increases of cerebral blood flow by excitatory synaptic activity and spikes in rat cerebellar cortex. *Journal of Physiology*, *512*, 555-566.
- Mathiesen, C., Caesar, K., & Lauritzen, M. (2000). Temporal coupling between neuronal activity and blood flow in rat cerebellar cortex as indicated by field potential analysis. *Journal of Physiology*, *523*, 235-246.
- Mayer, E. A. & Gebhart, G. F. (1994). Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology*, *107*, 271-293.
- Mayer, E. A., Naliboff, B., Chang, L., & Coutinho, S. V. (2001). Stress and the gastrointestinal tract. V. Stress and irritable bowel syndrome. *American Journal of Physiology*, *280*, G519-G524.
- Mertz, H., Morgan, V., Tanner, G., Pickens, D., Price, R., Shyr, Y. et al. (2000). Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distension. *Gastroenterology*, *118*, 842-848.
- Mertz, H., Naliboff, B., Munakata, J., Niazi, N., & Mayer, E. A. (1995). Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, *109*, 40-52.
- Miranda, A., Peles, S., Rudolph, C., Shaker, R., & Sengupta, J. N. (2004). Altered visceral sensation in response to somatic pain in the rat. *Gastroenterology*, *126*, 1082-1089.
- Moennikes, H., Tebbe, J. J., Hildebrandt, M., Arck, P., Osmanoglou, E., Rose, M. et al. (2001). Role of stress in functional gastrointestinal disorders. *Digestive Diseases*, *19*, 201-211.
- Naliboff, B., Berman, S., Chang, L., Derbyshire, S., Suyenobu, B., Vogt, B. A. et al. (2003). Sex-related differences in IBS patients: Central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology*, *124*, 1738-1747.

-
- Naliboff, B., Munakata, J., Fullerton, S., Gracely, R. H., Kodner, A., Harraf, F. et al. (1997). Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. *Gut*, 41, 505-512.
- Naliboff, B. D., Derbyshire, S. W., Munakata, J., Berman, S., Mandelkern, M., Chang, L. et al. (2001a). Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosomatic Medicine*, 63, 365-375.
- Naliboff, B. D., Derbyshire, S. W., Munakata, J., Berman, S., Mandelkern, M., Chang, L. et al. (2001b). Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosomatic Medicine*, 63, 365-375.
- Naliboff, B. D., Derbyshire, S. W., Munakata, J., Berman, S., Mandelkern, M., Chang, L. et al. (2001c). Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosomatic Medicine*, 63, 365-375.
- Naliboff, B. D., Derbyshire, S. W., Munakata, J., Berman, S., Mandelkern, M., Chang, L. et al. (2001d). Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosomatic Medicine*, 63, 365-375.
- Naliboff, B. D., Derbyshire, S. W., Munakata, J., Berman, S., Mandelkern, M., Chang, L. et al. (2001e). Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosomatic Medicine*, 63, 365-375.
- Neafsey, E. J., Terreberry, R. R., Hurley, K. M., Ruit, K. G., & Fryszak, R. J. (1993). Anterior cingulate cortex in rodents: Connections, visceral control functions, and implications for emotion. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus* (1st ed., pp. 206-223). Boston: Birkhäuser.
- Norris, D. G. (2003). High field human imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 18, 519-529.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87, 9868-9872.
- Ogawa, S. & Lee, T.-M. (1990). Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 16, 9-18.

-
- Ogawa, S., Lee, T.-M., Nayak, A. S., & Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 14, 68-78.
- Olson, C. R., Musil, S. Y., & Goldberg, M. E. (1993). Posterior cingulate cortex and visuospatial cognition: Properties of single neurons in the behaving monkey. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus* (1st ed., pp. 366-380). Boston: Birkhäuser.
- Pauling, L. & Coryell, C. D. (1936). The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 22, 210-216.
- Payne, A., Blanchard, E. B., Holt, C. S., & Schwarz, S. P. (1992). Physiological reactivity to stressors in irritable bowel syndrome patients, inflammatory bowel disease patients and non-patient controls. *Behaviour Research and Therapy*, 30, 293-300.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003a). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54, 504-514.
- Phillips, M. L., Gregory, L. J., Cullen, S., Cohen, S., Ng, V. W. K., Andrew, C. et al. (2003b). The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain*, 126, 669-684.
- Plante, T. G., Lawson, C. L., Kinney, F., & Mello, K. (1998). Physiological stress responsivity and perceived stress among subjects with irritable bowel syndrome. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 3, 96-109.
- Poellinger, A., Thomas, R., Lio, P., Lee, A., Makris, N., Rosen, B. R. et al. (2001). Activation and habituation in olfaction - an fMRI study. *Neuroimage*, 13, 547-560.
- Purcell, E. M., Torrey, H. C., & Pound, R. V. (1946). Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review*, 64, 37-38.
- Rees, G., Friston, K., & Koch, C. (2000). A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. *Nature Neuroscience*, 3, 716-723.
- Röther, J., Knab, R., Hamzei, F., Fiehler, J., Reichenbach, J. R., Büchel, C. et al. (2002). Negative dip in BOLD fMRI is caused by blood flow-oxygen consumption uncoupling in humans. *Neuroimage*, 15, 98-102.

- Rothstein, R. D., Stecker, M., Reivich, M., Alavi, A., Ding, X.-S., Jaggi, M. J. et al. (1996). Use of positron emission tomography and evoked potentials for the detection of cortical afferents from the gastrointestinal tract. *American Journal of Gastroenterology*, 91, 2372-2376.
- Sanders, J. A. & Orrison jr., W. W. (1995). Functional magnetic resonance imaging. In W. W. Orrison jr., J. D. Lewine, J. A. Sanders, & M. F. Hartshorne (Eds.), *Functional Brain Imaging* (pp. 239-326). St. Louis: Mosby.
- Sapolsky, R. M. (1992). *Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Shmuel, A., Yacoub, E., Pfeuffer, J., van de Moortele, P.-F., Adriany, G., Hu, X. et al. (2002). Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron*, 36, 1195-1210.
- Silverman, D. H. S., Munakata, J. A., Ennes, H., Mandelkern, M. A., Hoh, C. K., & Mayer, E. A. (1997). Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology*, 112, 64-72.
- Smith, A. J., Blumenfeld, H., Behar, K. L., Rothman, D. L., Shulman, R. G., & Hyder, F. (2002). Cerebral energetics and spiking frequency: The neurophysiological basis of fMRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 10765-10770.
- Spiller, R. C. (2003). Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 124, 1662-1671.
- Sutherland, R. J. & Hoising, J. M. (1993). Posterior cingulate cortex and spatial memory: A microlimnology analysis. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus* (1 ed., pp. 461-477). Boston: Birkhäuser.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotactic atlas of the human brain*. New York: Thieme.
- Thompson, W. G., Longstreth, G., Drossman, D. A., Heaton, K., Irvine, E. J., & Muller-Lissner, S. (2000). Functional bowel disorders and functional abdominal pain. In D. A. Drossman, E. Corazziari, N. J. Talley, W. G. Thompson, & W. E. Whitehead (Eds.), *Rome II: The functional gastrointestinal disorders: Diagnosis, pathophysiology, and treatment - a multinational consensus* (1 ed., pp. 351-375). Lawrence, KS: Allen Press.

-
- Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J. S., Clare, S., Smith, S., Menon, R. S. et al. (2002). Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *Journal of Neuroscience*, 22, 2748-2752.
- Verne, G. N., Himes, N. C., Robinson, M. E., Gopinath, K. S., Briggs, R. W., Crosson, B. et al. (2003). Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain*, 103, 99-110.
- Verne, G. N., Robinson, M. E., & Price, D. D. (1993). Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome. *Pain*, 93, 7-14.
- Verne, G. N., Robinson, M. E., Vase, L., & Price, D. D. (2003). Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Pain*, 105, 223-230.
- Villringer, A. & Dirnagl, U. (1995). Coupling of brain activity and cerebral blood flow: Basis of functional neuroimaging. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, 7, 240-276.
- Vogt, B. A. (1993). Structural organization of cingulate cortex: Areas, neurons, and somatodendritic transmitter receptors. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus* (1 ed., pp. 19-70). Boston: Birkhäuser.
- Vogt, B. A., Sikes, R. W., & Vogt, L. J. (1993). Anterior cingulate cortex and the medial pain system. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus* (1 ed., pp. 313-344). Boston: Birkhäuser.
- Wade, A. R. (2002). The negative BOLD signal unmasked. *Neuron*, 22, 903-905.
- Wehrli, F. W. (1992). Principles of magnetic resonance. In D. D. Stark & W. G. Bradley (Eds.), *Magnetic Resonance Imaging, Vol.1* (2 ed., pp. 3-20). St. Louis: Mosby.
- Weinberger, D. R., Egan, M. F., Bertolino, A., Callicot, J. H., Mattay, V. S., Lipska, B. K. et al. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50, 825-844.
- Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., Lee, M. B., & Jenike, M. A. (1998). Masked presentation of emotional facial expressions modulate amygdala activation without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience*, 18, 411-418.
- Whitehead, W. E., Delvaux, M., & The working team (1997). Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. *Digestive Diseases and Sciences*, 42, 223-241.

- Whitehead, W. E. & Palsson, O. S. (1998). Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: Psychological influences on pain perception. *Gastroenterology*, 115, 1263-1271.
- Whitehead, W. E., Palsson, O. S., & Jones, K. R. (2002). Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? *Gastroenterology*, 112, 1140-1156.
- Willert, R. P., Woolf, C. J., Hobson, A. R., Delaney, C., Thompson, D. G., & Aziz, Q. (2004). The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-Methyl-D-Aspartate Receptor. *Gastroenterology*, 126, 683-692.
- Wood, M. L. (1992). Fourier Imaging. In D. D. Stark & W. G. Bradley (Eds.), *Magnetic Resonance Imaging, Vol.1* (2 ed., pp. 21-66). St. Louis: Mosby.
- Worsley, K. J. (1997). An overview and some new developments in the statistical analysis of PET and fMRI data. *Human Brain Mapping*, 5, 254-258.
- Yamasaki, H., Kakigi, R., Watanabe, S., & Hoshiyama, M. (2000). Effect of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. *Cognitive Brain Research*, 9, 165-175.
- Yamasaki, H., Kakigi, R., Watanabe, S., & Naka, D. (1999). Effects of distraction on pain perception: Magneto- and electro-encephalographic studies. *Cognitive Brain Research*, 8, 73-76.
- Yousry, T. A., Schmid, U. D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A. et al. (1997). Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus - a new landmark. *Brain*, 120, 141-157.
- Yuan, Y.-Z., Tao, R.-J., Xu, B., Sun, J., Chen, K.-M., Miao, F. et al. (2003). Functional brain imaging in irritable bowel syndrome with rectal balloon-distension by using fMRI. *World Journal of Gastroenterology*, 9, 1356-1360.

8 CURRICULUM VITAE

Dominik Bach

geboren

15. Dezember 1973 in Bonn

Schulbildung

1980 bis 1984: Grundschule in Rheinbach und Aachen

1984 bis 1993: Kaiser-Karls-Gymnasium zu Aachen

Hochschulstudium

Studium der Psychologie

SS 1995: RWTH Aachen

WS 1995 bis WS 1997: Universität Bielefeld

WS 1998 bis SS 2002: TU Berlin

Diplom im September 2002 (Prof. Erdmann)

Studium der Medizin

SS 1998 bis SS 2004: Charité, HU Berlin

Abschluß der Ärztlichen Prüfung im April 2004